



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG  
FACULDADE DE MEDICINA – FAMED  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**MOBILIDADE DIAFRAGMÁTICA, GRAVIDADE DA DOENÇA E  
TOLERÂNCIA AO ESFORÇO EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

**RIO GRANDE, RS**

**2022**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG  
FACULDADE DE MEDICINA – FAMED  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MOBILIDADE DIAFRAGMÁTICA, GRAVIDADE DA DOENÇA E  
TOLERÂNCIA AO ESFORÇO EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

**Michele Vaz Pinheiro Canena**

Tese apresentada ao programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde

**Orientador:** Prof. Dr. Linjie Zhang

**RIO GRANDE, RS**

**2022**

### Ficha Catalográfica

C221m Canena, Michele Vaz Pinheiro.

Mobilidade diafragmática, gravidade da doença e tolerância ao esforço em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Michele Vaz Pinheiro Canena. – 2022.

101 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2022.

Orientador: Dr. Linjie Zhang.

1. DPOC 2. Mobilidade diafragmática 3. Tolerância ao exercício  
4. Ultrassom I. Zhang, Linjie II. Título.

CDU 616.24

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

**MICHELE VAZ PINHEIRO CANENA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

**MOBILIDADE DIAFRAGMÁTICA, GRAVIDADE DA DOENÇA E  
TOLERÂNCIA AO ESFORÇO EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Linjie Zhang (Orientador) – FURG

Prof. Dr. Luis Ulisses Signori (Examinador Externo) - UFSM

Prof. Dr. Silvio Omar Macedo Prietsch - FURG

Prof. Dr (a). Mirelle de Oliveira Saes - FURG

Prof. Dr. Rodrigo Dalke Meucci (Examinador suplente) - FURG

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao meu Orientador, Prof. Dr. Linjie Zhang, pela disponibilidade, por acreditar no meu trabalho, guiar os meus passos nessa jornada e por todo respeito, profissionalismo e ética.

Agradeço a todos os professores, responsáveis pela minha formação, pelo incentivo à busca por conhecimento, pelas enriquecedoras discussões e por toda disponibilidade. Agradeço em especial, a Prof. Dra. Mirelle de Oliveira Saes por ser a primeira pessoa a acreditar nesse trabalho e pelo incentivo a minha inscrição ao doutorado, ao Prof. Dr. Silvio Omar e Prof. Dr. Luis Ulisses Signori pela disponibilidade e todas as orientações desde o início desse projeto.

Agradeço ao Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., em especial ao responsável pelo setor de radiologia Dr. Ricardo Mattos Luvielmo por tornar possível a realização da metodologia desse trabalho, as amigas Paulinha Souza e Lair Rodrigues por sempre me auxiliar na disponibilidade do aparelho de ultrassom, ao médico Físico, Dr. Alexandre por todo conhecimento compartilhado. A todos da Ala Verde, em especial os médicos Dr. Daniel Votto Olmedo e Dra. Nitza França por sempre estarem disponíveis a me ajudar da melhor forma, para realização desse trabalho. A Dra. Ana Paula Bigliardi que, ao compartilhar suas histórias do doutorado, me incentivava a sempre continuar! Ao responsável pelo setor de GEP, Luís Fernando, por todo apoio e auxílio.

Aos meus dois fiéis companheiros, Gabriel Lirio Pedroso e Fernanda Prestes por toda a assistência, amizade e comprometimento com nosso trabalho, a ajuda de vocês foi fundamental!

Agradeço em especial todos os pacientes que participaram desse estudo, por acreditar e contribuir com a ciência, por disponibilizar seu tempo, sua história e sua energia para realização dos testes, a vocês toda minha gratidão, respeito e amor.

Agradeço a minha família por todo apoio e por nunca me deixar esquecer o verdadeiro sentido da vida. Ao meu marido Ângeluz por toda paciência, incentivo e respeito com meu trabalho, eu amo muito você!

Aos Amigos e colegas que me “suportaram” por todo esse período todo meu carinho e amor, vocês foram meu “porto seguro”, em especial: Elisabeth Saes, Luziana, Lucas, Carol, Tuanny, Aline, Gabi, Abelardo (BO), Ozeia Simões, Maicon, Tati e Ana Paula. As mães que me acolheram e adotaram com tanto carinho: Nice e Dadá.

Agradeço, ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde e seu Coordenador Prof. Flávio Rodrigues pelo incentivo, a secretária Simone por toda ajuda, disponibilidade e apoio, a CAPES pela viabilidade e apoio financeiro a esse trabalho.

## RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade em adultos maiores de 40 anos. Alterações na biomecânica ventilatória são observadas nestes pacientes. A disfunção diafragmática no paciente DPOC é incapacitante e está associada à mortalidade. A intolerância ao exercício também está diretamente relacionada à qualidade de vida e prognóstico destes pacientes e a alteração da mobilidade diafragmática parece limitar essa tolerância. Esse estudo teve como objetivo avaliar a mobilidade diafragmática, a gravidade da doença e a tolerância ao esforço de pacientes DPOC. Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar em pacientes adultos, clinicamente estáveis, com diagnóstico de DPOC de acordo com as diretrizes GOLD 2019 em diferentes estágios de gravidade da doença (leve, moderada e grave/muito grave). Foram excluídos os pacientes que apresentaram exacerbação da doença durante o estudo ou nos dois últimos meses que antecedem o mesmo, incapaz de realizar qualquer uma das avaliações do estudo por falta de compreensão ou colaboração e que apresentaram intercorrências clínicas de natureza cardiorrespiratória e/ou musculoesquelética durante as avaliações. A mobilidade diafragmática foi avaliada por ultrassonografia, transdutor curvilíneo 1-5Mhz, em decúbito dorsal a 45°. A medida foi realizada no modo M pelo deslocamento craniocaudal em cm. O teste de caminhada dos 6 minutos (TC6) foi realizado conforme as diretrizes sugeridas pela American Thoracic Society. O COPD Assessment Test (CAT) e a escala de Borg modificada foram utilizados para avaliar a qualidade de vida e o grau de dispneia do paciente, respectivamente. De um total de 69 pacientes, elegíveis no período de estudo, 3 foram excluídos por falta de dados da espirometria no prontuário. Sessenta e seis pacientes incluídos, foram categorizados em 3 grupos DPOC leve (n=16) DPOC moderado (n=30) e DPOC grave/muito grave (n=20). A média de idade dos pacientes foi de  $63,7 \pm 9,4$  anos, 53% do sexo feminino e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de  $27,6 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>. A mobilidade diafragmática não se correlacionou com a distância percorrida no TC6 (p=0,8), os escores de CAT (p=0,2) e gravidade da doença (p=0,9), também não se correlacionou com outras variáveis clínicas e funcionais (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio SPO<sub>2</sub> e escores de Borg). Em nosso estudo, as medidas de mobilidade diafragmática parecem incapazes de identificar a gravidade da doença e se correlacionar com variáveis clínicas e funcionais que podem predizer o risco de piora

dos sintomas e exacerbação da doença. Porém, a utilização de novas técnicas de análise do comprometimento pulmonar e muscular deve ser aprimorada e poderá contribuir para fatores associados a complexidade da doença.

**Palavras-chave:** DPOC, mobilidade diafragmática, tolerância ao exercício, ultrassom.

**ODS 3** Saúde e Bem-estar: Garantir acesso à saúde de qualidade, e promover o bem-estar para todos em todas as idades.

## ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) represents one of the leading causes of morbidity and mortality in adults over 40 years of age. Changes in the ventilatory biomechanics are observed in these patients. Diaphragmatic dysfunction in COPD patients is disabling and associated with mortality. Exercise intolerance is also directly related to these patients, quality of life and prognosis, and altered diaphragmatic mobility seems to limit this tolerance. This study aimed to assess diaphragmatic mobility, disease severity, and exercise tolerance in COPD patients. It is a hospital-based cross-sectional study in clinically stable adult patients diagnosed with COPD according to GOLD 2019 guidelines in different stages of disease severity (mild, moderate, and severe/very severe). Patients who presented disease exacerbation during the study or within the last two months prior to the study, those who were unable to perform any of the study assessments due to lack of understanding or cooperation, and who presented clinical complications of cardiorespiratory and/or musculoskeletal nature during the assessments were excluded. Diaphragmatic mobility was assessed by ultrasound, curvilinear transducer (1-5 Mhz), in dorsal decubitus at 45°. The measurement was performed in M-mode by craniocaudal displacement in cm. The 6-minute walk test (6MWT) was performed by following the guidelines suggested by the American Thoracic Society. We used the COPD Assessment Test (CAT) and the modified Borg scale to assess the patient's quality of life and dyspnea levels, respectively. Continuous data were reported as either mean and standard deviation or median and interquartile range, depending on the distribution of the variables. Paired and unpaired Student's t-tests were used to compare two groups and ANOVA for three or more groups. Pearson's correlation or Kendall rank correlation test was used to assess the associations between variables, as appropriate. The significance level used in these procedures was  $p < 0.05$ , and we performed the statistical tests in the R Core Team software. Of 69 eligible patients in the study period, three were excluded due to a lack of spirometry data in the medical records. Sixty-six patients were categorized into 3 groups: Mild COPD (n=16) Moderate COPD (n=30) and severe/very severe COPD (n=20). The mean age of the patients was  $63.7 \pm 9.4$  years, 53% of them were female, and the mean Body Mass Index (BMI) was  $27.6 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>. Diaphragmatic mobility did not correlate with the distance walked on the 6MWT ( $p=0.8$ ), CAT scores ( $p=0.2$ ), and disease severity ( $p=0.9$ ); it also did not correlate with other clinical and functional

variables (heart and respiratory rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation SpO<sub>2</sub> and Borg scores). In our study, diaphragmatic mobility measurements seem unable to identify disease severity and correlate with clinical and functional variables that may predict the risk of worsening symptoms and disease exacerbation. However, more studies are needed.

**Keywords:** COPD, diaphragm, exercise tolerance, ultrasound.

**SDG 3:** Health and Well-being

Ensure access to quality health care, and promote well-being for all at all ages.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	18
2.1.1	<b>Epidemiologia .....</b>	<b>18</b>
2.1.2	<b>Fisiopatologia e Patogênese da DPOC.....</b>	<b>19</b>
2.1.3	<b>Diagnóstico e Classificação da DPOC .....</b>	<b>21</b>
2.1.4	<b>Métodos de Avaliação da Mobilidade Diafragmática .....</b>	<b>23</b>
2.1.5	<b>Avaliação da mobilidade diafragmática pela Ultrassonografia .....</b>	<b>24</b>
2.2	A TOLERÂNCIA AO ESFORÇO NO PACIENTE DPOC .....	28
2.3	DPOC E QUALIDADE DE VIDA .....	31
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
3.1	Objetivo geral .....	33
3.2	Objetivos específicos.....	33
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
4.1	Critérios de elegibilidade.....	34
4.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	34
4.3	Métodos do Estudo .....	34
4.4	RELATÓRIO DE CAMPO .....	37
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO 1 SUBMETIDO .....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO 2 PRONTO.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>82</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXO 1 – Aprovação do Projeto pela GEP .....</b>	<b>83</b>
	Anexo 2 - Parecer Consubstanciado do CEP.....	84
	Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	85
	Anexo 4 – Orientações para o teste de caminhada de 6 minutos .....	87
	segundo a America Thoracic Society .....	87

Anexo 5- COPD Assentement Test (CAT) .....	89
<b>APÊNDICE 1 .....</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICE 2 .....</b>	<b>91</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> - Anatomia do Diafragma Vista Inferior.....	20
<b>Figura 2</b> - Sinais Observados na Ultrassonografia Torácica.....	25
<b>Figura 3</b> - Análise da Mobilidade Diafragmática Através do Ultrassom.....	27
<b>Figura 4</b> - Avaliação da Mobilidade Diafragmática.....	35
<b>Figura 5</b> - Campo de Realização do TC6.....	36

## **LISTA DE SIGLAS**

ATS American Thoracic Society

cm centímetros

mm milímetros

CAT COPD Assessment Test

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CVF Capacidade vital forçada

DeCS Descritores em Ciências da Saúde

DPOC Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FAPERGS Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

FC frequência cardíaca

FR frequência respiratória

FURG Universidade Federal do Rio Grande

GEP Gerenciamento de Ensino e Pesquisa

GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Hz Hertz

LILACS Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MeSH Medical Subject Headings

MHz Megahertz

PA Pressão arterial

PubMed Sistema Online de busca e análise de literatura

RS Rio Grande do Sul

SNA Sistema nervoso autônomo

SPO2 Saturação de oxigênio

TC6 Teste de caminhada de 6 minutos

VEF1 Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória dos pulmões com repercussões sistêmicas, causada principalmente pelo tabagismo, geralmente progressiva, incapacitante e não totalmente reversível. Os principais sintomas são: dispnéia, tosse e/ou expectoração, porém alguns pacientes, principalmente em fase inicial da doença, podem ser assintomáticos (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019).

A DPOC representa, atualmente, uma das principais causas de morbidade e mortalidade em adultos maiores de 40 anos. Mundialmente a DPOC aparece como a terceira principal causa de morte, nesta população, em 2019 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). A prevalência da DPOC no mundo apresenta variações, de 0,2 a 37%, devido em partes, às características culturais e aos métodos diagnósticos estabelecidos, assim como, ao tipo de classificação da DPOC utilizada (AZAMBUJA *et al.*, 2013). Dados da prevalência em nosso país ainda são escassos, mas estima-se que nos últimos 20 anos o número de óbitos vem aumentando e a doença aparece entre a 4<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> posição entre as principais causas de morte no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004). O Brasil, através do programa nacional de controle do tabagismo, conseguiu importante controle no número de fumantes, porém, eles ainda representam 9,5 % da população com uma prevalência maior em homens (11,7 %) (GODOY, 2010; VIGITEL 2020).

De acordo com o progresso da doença e sua gravidade, diversas alterações extrapulmonares podem ser observadas, como por exemplo, alterações biomecânicas. Para que o processo de transporte de oxigênio e gás carbônico entre a atmosfera e o sangue ocorra, de forma adequada, a integridade das estruturas anatômicas, principalmente da caixa torácica, devem se apresentar de forma integrada e funcional, de modo a permitir, um modelo respiratório a minimizar o trabalho respiratório e que promova a adequada difusão dos gases (SILVA, 2001; FISHMAN, 1992; AZEREDO, 2002).

Os movimentos inspiratórios e expiratórios, que possibilitam a passagem dos gases, dependem do adequado funcionamento dos músculos respiratórios. Dentre os músculos responsáveis pela inspiração, o diafragma e os intercostais externos são os principais. O diafragma possui forma de cúpula ou abóbada que fecha o orifício inferior

do tórax separando o tórax do abdômen. Durante a inspiração, a contração do diafragma faz com que o centro frênico abaixe, aumentando a pressão abdominal e diminuindo a pressão intrapulmonar. Com isso, aumenta o diâmetro vertical do tórax e expande a cavidade torácica. Na expiração, o diafragma simplesmente relaxa, sobe, e é a retração elástica dos pulmões, da parede torácica e das estruturas abdominais que comprime os pulmões. (WEST, 1996; SILVA, 2001; SCANLAN *et al.*, 2000; FISHMAN, 1992; AZEREDO, 2002; CHERNIACK, 1995; KAPANDJI, 2000).

Quando uma alteração no funcionamento dos músculos respiratórios ocorre, uma falha mecânica pode implicar em falência ou disfunção ventilatória. Na DPOC disfunção dos músculos respiratórios pode ser observada, principalmente do diafragma que, frequentemente, apresenta encurtamento muscular e diminuição da zona de aposição diafragmática, devido principalmente à hiperinsuflação causada em decorrência da doença, isso diminui sua força de contração e efetividade na ação inspiratória (SCANLAN *et al.*, 2000 ; OROZCO-LEVI, 2003).

A disfunção diafragmática no paciente DPOC é incapacitante e está associada à mortalidade destes pacientes. A análise desta disfunção tem sido amplamente aplicada no paciente com a DPOC, um dos métodos atualmente utilizados, é a ultrassonografia diafragmática, com ela é possível analisar a mobilidade do diafragma, sua espessura e o tempo inspiratório. Estes fatores parecem correlacionar-se com o volume pulmonar e com a gravidade e avanço da doença (KUMAR E CHANDRA, 2014; SANTANA *et al.*, 2016; ERYUKSEL *et al.*, 2017).

A ultrassonografia diafragmática apresenta vantagens em relação as demais técnicas de análise diafragmática, como o RX de tórax e a tomografia pois não utiliza radiação, apresenta baixo custo, é um método não-invasivo e principalmente a sua aplicação pode ser imediata á beira leito, integrada com os resultados do exame físico e da impressão clínica, com a análise dinâmica do músculo em tempo real (NETO *et.al.*, 2012). Portanto, esta técnica pode ser utilizada em diferentes contextos, ambulatorial, laboratorial em testes de função pulmonar, hospitalar e na terapia intensiva e parece útil na avaliação objetiva da função pulmonar e desordens neuromusculares (NODA *et al.*, 2016).

A dispnéia e a limitação à atividade são os principais fatores incapacitantes da DPOC, ambos progridem à medida que a doença avança, contribuindo para diminuição da qualidade de vida destes pacientes (DUBÉ *et al.*, 2007). Assim, intolerância ao exercício está diretamente relacionada à qualidade de vida e prognóstico do paciente

DPOC, as alterações do sistema cardiovascular e diafragmático parecem limitar essa tolerância (HAARMANN *et al.*, 2016).

Os testes de tolerância ao exercício podem auxiliar a mensurar não somente a mínima tolerância, mas a identificar fatores de influência. Testes submáximos, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6), fornecem uma importante ferramenta para identificação de anormalidades ventilatórias e hemodinâmicas nos pacientes DPOC e podem nos auxiliar em estratégias de reabilitação e prevenção de complicações destes pacientes (FREITAS, *et al.*, 2007; MAZZUCO *et al.*, 2017).

Portanto, o monitoramento adequado do diagnóstico e avanço da doença é um fator importante para o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Atualmente a classificação desses pacientes é realizada com base nos critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), porém, em alguns casos, essa classificação parece não refletir a real condição dos pacientes, visto que, pacientes com a mesma classificação podem apresentar desfechos diferentes. Além disso, a análise do VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) pode não refletir as manifestações sistêmicas, frequentemente observadas nesses pacientes (AGUSTI *et al.*, 2010; CELLI *et al.*, 2004).

Dessa forma, os mecanismos envolvidos no aparecimento dos sintomas e na progressão da doença parecem multifatoriais, o paciente DPOC apresenta uma complexa interação de manifestações pulmonares e extrapulmonares, de forma a se apresentar como um grupo heterogêneo. As disfunções diafragmáticas parecem estar relacionadas à reduzida capacidade ao exercício e a piora da qualidade de vida dos pacientes DPOC, porém, a influência desses fatores não está bem elucidada e pode representar um marcador prognóstico útil no avanço e prevenção da doença.

Esta tese compreenderá uma revisão de literatura e dois artigos que abordarão a revisão do papel da ultrassonografia na avaliação da mobilidade e/ou disfunção diafragmática em pacientes com DPOC e a análise da mobilidade diafragmática, gravidade da doença e tolerância ao exercício nesses pacientes.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### 2.1.1 Epidemiologia

A DPOC é uma doença complexa e heterogênea com um importante impacto socioeconômico. No mundo estima-se que a prevalência é variável entre 0,2 a 37% da população, essa variação ocorre devido a características culturais, socioeconômicas e aos métodos de classificação utilizados para diagnóstico da doença (AZAMBUJA, *et al.*, 2012). Na China devido ao alto número de fumantes e a poluição atmosférica, a prevalência é de 8,6% e representa 99,9 milhões de pessoas com DPOC (WANG, *et al.*, 2018). Os custos médios com a DPOC variam de 72 a 3.565 dólares per capita por ano, representando 33% a 118% da renda média anual local (ZHU, *et al.*, 2018).

Atualmente a DPOC é a terceira causa de óbitos mundialmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil, na cidade de São Paulo está presente em 10,1% da população e aproximadamente 15,8% dos adultos com mais de 40 anos (ALQAHTNI, *et al.*, 2020; MOREIRA, *et al.*, 2005). Em setembro de 2021 a DPOC causou 5.010 internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS), em todo Brasil (DATASUS, 2021). A doença é responsável por elevada utilização de recursos no sistema de saúde, tanto nacional quanto mundialmente, devido aos altos índices de morbidade e mortalidade. O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS), desde o ano 2011, retrata que os gastos anuais relacionados a internações por DPOC no Brasil permanecem superiores a 100 milhões de reais ao ano. Em 2017, foram 119.000 internações por DPOC, com um gasto total de 108 milhões de reais (CARVALHO-PINTO, *et al.*, 2019).

Nacionalmente, cerca de 6 milhões de pessoas tem DPOC, porém, apenas 12% são diagnosticadas e 18% seguem o tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2018). A prevalência e a incidência aparecem maiores em homens, porém o risco relativo vem aumentando em mulheres. No Brasil o uso de tabaco (principal fator de risco para doença) reflete 17,5% da população (22% homens, 13,3% mulheres), em 2011 o Instituto Nacional do Câncer publicou que de 15,5% da população que eram fumantes 15% iriam desenvolver DPOC (ALMEIDA, *et al.*, 2012; AZAMBUJA, *et al.*, 2012; TORRES *et al.*, 2018).

Em nosso país, evidenciamos uma tendência a diminuição da morbidade e mortalidade em indivíduos com diagnóstico de DPOC  $\leq 40$  anos em todas as regiões, porém, relacionados a maiores indicadores socioeconômicos (GONÇALVEZ-MACEDO, *et al.*, 2019). Também cabe ressaltar, que a doença DPOC é muitas vezes subdiagnosticada, e apresenta períodos de piora da doença (exacerbações) e períodos de submissão relacionada principalmente a adesão ao tratamento farmacológico. O impacto da doença no SUS, mesmo com acompanhamento, resulta em um gasto de 2,3 a 4,8 milhões de reais em hospitalizações, e em torno de 1.200 a 1.800 dólares anuais, por paciente que desenvolve a doença (MELO, *et al.*, 2018; MIRAVITLES, 2004).

A história natural da doença cursa com morbidades e esses pacientes apresentam períodos de exacerbação e hospitalizações, especialmente nas formas mais graves de DPOC. Esses são fatores que contribuem para o absenteísmo no trabalho e aposentadoria precoce, promovendo aumento dos custos diretos e indiretos com a doença (MACEDO, *et al.*, 2019).

### 2.1.2 Fisiopatologia e Patogênese da DPOC

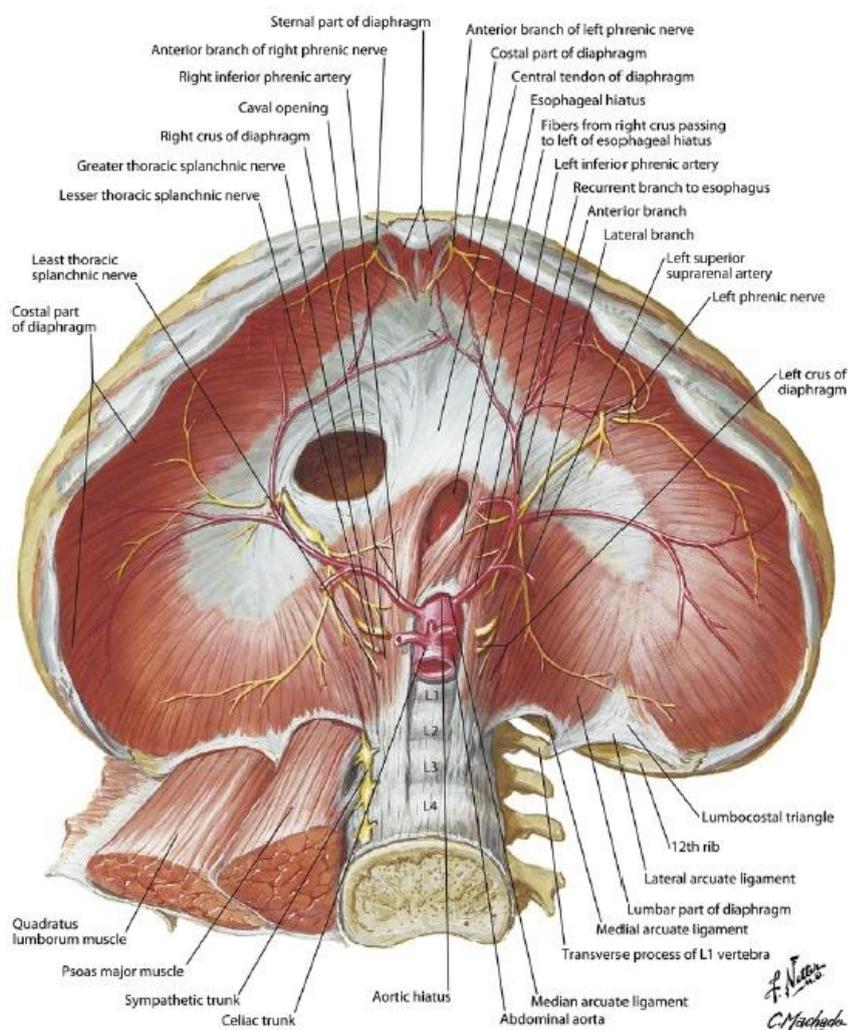
A DPOC é uma importante doença de atenção à saúde pública, passível de prevenção e tratamento. O tabagismo (incluindo a exposição passiva) é o principal fator de risco, outros fatores relacionados à doença são: genéticos (como a deficiência de alfa-1antitripsina), exposição à poluição, envelhecimento e alterações no desenvolvimento pulmonar na infância. Ela caracteriza-se por três sintomas principais: dispnéia, tosse crônica e aumento de secreção pulmonar (escarro). A avaliação clínica, dentre outros fatores, baseia-se em o quanto esses fatores impactam na vida do paciente (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019).

A limitação ao fluxo aéreo expiratório, causada pela inflamação crônica pulmonar, aparece como um dos principais fatores incapacitantes nesses pacientes. Essa obstrução ao fluxo aéreo apresenta-se de forma irreversível e progride sem medidas de tratamento efetivas (DELZELL, 2013). Desse modo, alterações na biomecânica ventilatória e repercussões na musculatura inspiratória são observadas. O diafragma, principal músculo inspiratório, apresenta-se em desvantagem biomecânica, diminuindo assim sua mobilidade e conseqüente força de contração (SOUZA *et al.*, 2019).

O diafragma é uma estrutura muscular que divide o tórax do abdômen, sua face superior é revestida pela pleura parietal e a inferior pelo peritônio parietal. É dividido em três partes: parte esternal que fixa-se no processo xifóide do esterno, parte costal cujos os feixes ligam-se às cartilagens costais inferiores e às costelas correspondentes e parte lombar onde fixa-se às três vértebras lombares superiores, a lâmina muscular costal se arruma de modo a mostrar um desenho semiesférico que formam as cúpulas diafragmáticas direita e esquerda (MAISH, 2010).

Este músculo possui um tendão central também chamado de centro frênico. A passagem de estruturas entre o abdômen e o tórax ocorre através de orifícios presentes no músculo, como o forame da veia cava inferior, o hiato esofágico e aórtico. Sua inervação é feita através do nervo frênico (figura 1) (LESSA *et al.*, 2016).

FIGURA 1. Anatomia do diafragma – vista inferior.



FONTE: MAISH, 2010.

Na contração, o diafragma move-se caudalmente, aumenta a pressão intra-abdominal e diminui a pressão intrapleural, o que resulta na diminuição da pressão intra-alveolar e que resulta no movimento do ar atmosférico para os alvéolos. O movimento é uma consequência do aumento da pressão intra-abdominal na zona de aposição e às forças de inserção diafragmática inferiores na caixa torácica, na expiração, observamos o retorno das estruturas através da retração elástica, esses movimentos denominam a mobilidade diafragmática (McCOLL, *et al.*; 2018).

Na fase inicial da doença, a função contrátil das fibras musculares é prejudicada, porém, com o avanço da doença, ocorre a degradação aumentada de proteínas musculares, o que prejudica a ação contrátil do músculo e conseqüentemente a fraqueza muscular inspiratória, essa por sua vez, predispõe a insuficiência respiratória hipercápnica, que é uma importante causa de morte do paciente (OTTENHEIJM, *et al.*, 2005). Outro fator importante são anormalidades da caixa torácica, como as provocadas pela hiperinsuflação, que interferem na capacidade de gerar a pressão subatmosférica pelos músculos respiratórios e aumentam sua sobrecarga, proporcionando assim maior predisposição a fadiga e disfunção diafragmática (LAGHI, *et al.*, 2003; McCOOL, *et al.*, 2018).

A disfunção diafragmática é definida como perda parcial ou total da contratibilidade muscular. Processos patológicos e disfunções diafragmáticas podem causar dispnéia e em casos mais graves insuficiência respiratória nesses pacientes (MINAMI, *et al.*, 2018; McCOLL, *et al.*; 2018). Na DPOC, devido à hiperinsuflação pulmonar e ao processo inflamatório crônico, observam-se alterações da biomecânica ventilatória e diminuição da função diafragmática, o que resulta em incapacidades físicas e ventilatórias ao paciente (OROZCO-LEVI, 2003).

### 2.1.3 Diagnóstico e Classificação da DPOC

O diagnóstico da DPOC é realizado através dos achados clínicos e de testes de função pulmonar, o teste espirométrico é o mais utilizado pela sua boa aceitação, acessibilidade e reprodutibilidade. A Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease (GOLD) indica esse teste como critério diagnóstico para DPOC, a avaliação da obstrução das vias aéreas tem um papel importante no estadiamento da doença. As características da limitação crônica do fluxo aéreo são uma combinação de alterações nas pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) com destruição do parênquima pulmonar (enfisema), a

contribuição de cada uma dessas alterações é variável de pessoa para pessoa e, atualmente, esses pacientes não são classificados como: enfisema pulmonar ou bronquite crônica, visto que, a grande parte dos casos apresenta uma combinação de ambos (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019; ATS GUIDELINE, 2002).

Portanto, o diagnóstico e a classificação da DPOC ainda é frequentemente realizado com base na presença de limitação ao fluxo aéreo, através da espirometria. Nessa, o principal parâmetro observado é a relação  $VEF1/CVF < 0,7$  (índice de Tiffenau), após o broncodilatador e o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo)  $<$  de 80, 50 e 30% do previsto. A DPOC é classificada como estágio I (leve) quando apresentar  $VEF1/CVF < 0,7$  e  $VEF1 \geq 80\%$  do previsto, estágio II (moderada)  $VEF1/CVF < 0,7$  e  $50\% \leq VEF1 < 80\%$  do previsto, estágio III (grave) quando apresentar  $VEF1/CVF < 0,7$  e  $30\% \leq VEF1 < 50\%$  do previsto e estágio IV (muito grave) quando apresentar  $VEF1/CVF < 0,7$ ,  $VEF1 < 30\%$  do previsto ou  $VEF1 < 50\%$  do previsto mais insuficiência respiratória crônica (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019). Tais critérios avaliativos apresentam críticas, visto que, indivíduos saudáveis ao envelhecerem apresentam queda do VEF1 mais acentuada que da CVF (capacidade vital forçada), o que pode, muitas vezes, diminuir essa razão (AZAMBUJA *et al.*, 2013).

A classificação da gravidade da doença é observada pela limitação do fluxo aéreo (VEF1) e também pela análise clínica dos sintomas. Tosse crônica e a hipersecreção pulmonar podem estar presentes, mas nem sempre, no estágio leve da doença. No estágio moderado, a dispnéia se desenvolve de maneira típica durante o esforço físico e hipersecreção pulmonar muitas vezes está presente. No estágio grave da doença, ocorre o aumento da dispnéia, redução da capacidade de exercício físico, fadiga e exarcebações que impactam na qualidade de vida do paciente. Já no estágio muito grave, além de apresentar intensa limitação ao fluxo aéreo, a insuficiência respiratória está presente com repercussões no sistema cardiovascular e as exarcebações já apresentam ameaça a vida do paciente (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019).

O impacto da DPOC nos pacientes depende não somente da obstrução ao fluxo aéreo, mas principalmente aos sintomas relacionados (dispnéia e a diminuição da capacidade ao exercício). Esses sintomas, muitas vezes, podem anteceder a limitação ao fluxo aéreo e, assim, a espirometria pode ser uma abordagem pragmática direcionada e

considerada uma ferramenta de indicador geral para abordagem inicial do tratamento, auxiliar no diagnóstico, em qualquer estágio da doença (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2019).

A dispneia, é o principal sintoma incapacitante desses pacientes, tem consequências não somente funcionais, como a limitação a atividade e redução da tolerância ao esforço, mas apresenta efeitos psicológicos nesses pacientes, como episódios de depressão e/ou ansiedade. Além disso, a expectativa da dispneia pode ter um impacto no humor e comportamento dos pacientes, que muitas vezes, autolimitam ainda mais a atividade física para evitar o sintoma (HANANIA, *et al.*, 2019).

Essas manifestações sistêmicas da doença, influenciam negativamente na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com DPOC. As alterações musculares diafragmáticas podem ser observadas mesmo em estágios iniciais da doença, a análise da função muscular prejudicada, como mobilidade, espessura e força, pode ser uma estratégia no diagnóstico e na reabilitação dos pacientes (CHEN, *et al.*, 2022; OTTENHEIJM, *et al.*, 2008).

Dessa forma, conforme a doença evolui, evidenciam-se a presença de comorbidades e períodos de exarcebações, o que caracteriza a DPOC como uma doença complexa com necessidade de aprimoramento no conhecimento dos mecanismos da doença. As medidas de espirometria refletem a soma global de todas as diferentes possíveis patologias envolvidas na DPOC e assim, diferentes anormalidades biomecânicas e respiratórias consequentes da doença, não são observadas (SHEIK, *et al.*, 2016; RABE & WATZ, 2017).

#### 2.1.4 Métodos de Avaliação da Mobilidade Diafragmática

O diafragma, devido sua localização e estrutura complexa, não é passível de avaliação direta. As ferramentas disponíveis para avaliação da disfunção diafragmática são limitadas. Tradicionalmente, medidas de avaliação radiográficas, como a fluoroscopia, são os principais métodos de avaliação da mobilidade do diafragma (MINAMI, *et al.*, 2018).

A fluoroscopia é uma técnica que consiste na análise do diafragma através de uma radiografia em tempo real, a imagem funcional permite a visualização da elevação diafragmática na radiografia. É solicitado ao paciente realizar duas ou três respirações profundas, durante o exame, e avalia-se o movimento diafragmático e da parede anterior do tórax, em duas incidências anterior e lateral (NASON, *et al.*, 2012). Apesar de ser

uma técnica relativamente simples, apresenta algumas desvantagens como à exposição do paciente a radiação ionizante, necessidade de cálculos corretivos e da compressão e colaboração do paciente (PEDRINI e GONÇALVES, 2018).

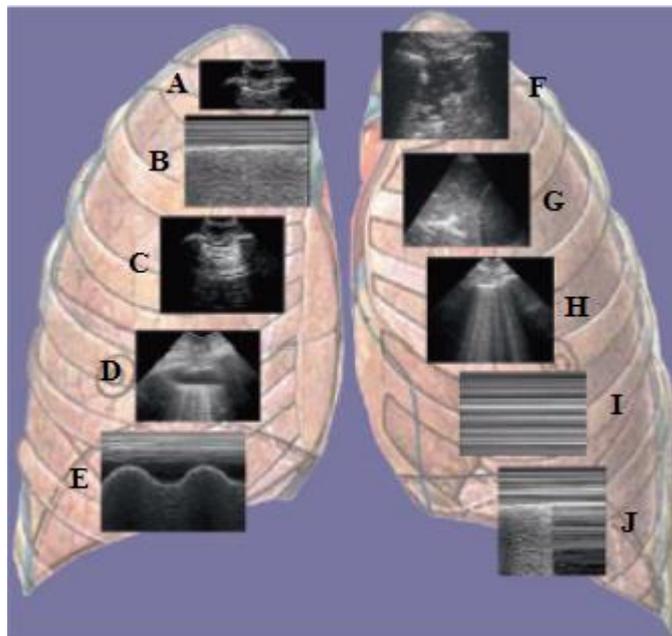
A radiografia estática do tórax, também é frequentemente utilizada como parâmetro avaliativo de disfunção da mobilidade do diafragma. Nessa técnica, o paciente realiza uma inspiração e expiração profunda, e então, exames de radiografia são realizados na incidência ântero-posterior. Posteriormente, o deslocamento das cúpulas diafragmáticas é medido e aplica-se uma fórmula para correção da amplificação da imagem. A técnica apresenta como desvantagem a exposição à radiação, interferência da postura do indivíduo durante o teste, o grau de hiperinsuflação e a intensidade do estímulo dado pelo examinador durante a manobra (FERNANDES *et al.*, 2011; BRUGGEMANN *et al.*, 2018).

A tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética igualmente são técnicas utilizadas para observação da mobilidade diafragmática. Através da reconstrução das imagens observa-se a estrutura do músculo e suas disfunções. Ambas as técnicas, diminuem o erro dependente do examinador e proporcionam uma análise mais detalhada de toda caixa torácica, porém, são equipamentos de alto custo, que expõe o paciente a radiação, e a velocidade de aquisição da imagem pode prejudicar a avaliação da mobilidade (KHARMA, 2013.; ROBERTS, 2009).

#### 2.1.5 Avaliação da mobilidade diafragmática pela Ultrassonografia

Durante muito tempo o uso do ultrassom para visualização e análise de estruturas pulmonares e torácicas foi negligenciado, a onda ultrassônica, pela baixa propagação em ar, até então, era incapaz de analisar tais estruturas. Com os avanços diagnósticos, observou-se que o ultrassom apresenta boa acurácia para análise de artefatos pulmonares e de estruturas adjacentes. No pulmão, artefatos característicos podem ser visualizados e identificados como as linhas B (que apontam para presença de líquido intersticial), e assim, outras estruturas “anormais” pulmonares começaram a ser observadas proporcionando o interesse pelas estruturas adjacentes relacionadas à biomecânica ventilatória. Esses artefatos caracterizam-se por diversos sinais documentados na literatura (Figura 2)(LICHTENSTEIN, *et al.*, 1997; KRISTENSEN, *et al.*, 2014).

FIGURA 2. Sinais observados na ultrassonografia torácica.



Letra A sinal do morcego. Letra B e C são sinais de normalidade (linhas A e deslizamento). As demais correspondem a derrame pleural (D), consolidação alveolar (F), síndrome intersticial (sinal do foguete) (H) e pneumotórax (sinal da estratosfera e ponto pulmonar) (I), na base mobilidade diafragmática (J).  
 FONTE: LINCHTENSTEIN, 2010.

Com a evolução da análise por ultrassonografia, a função neuromuscular começa a ser observada, e permite a avaliação da arquitetura e qualidade muscular, identificação de alterações musculares e correlações com desfecho de âmbito funcional de forma simples, segura, indolor e sem a utilização de radiação (TILLQUIST, *et al.*, 2014; PARRY, *et al.*, 2015).

Na ultrassonografia diagnóstica são utilizadas ondas sonoras com frequências acima do limite audível para o ser humano, em uma faixa de 1-20 MHz. A frequência corresponde ao número de vezes que a onda sonora é repetida em 1 segundo (1Hz = 1 ciclo/s). A onda ultrassônica propaga-se bem através de líquidos, partes moles e órgãos sólidos com alto teor de água, a propagação em ar tem a velocidade mais baixa. O pulso é gerado por cristais pizoelétricos presentes no transdutor do aparelho, o que origina ondas sonoras, que são transmitidas e atenuadas pelos tecidos. Quanto menor for a frequência do transdutor maior será a profundidade do tecido observado (VOLPICELLI, *et al.*, 2012).

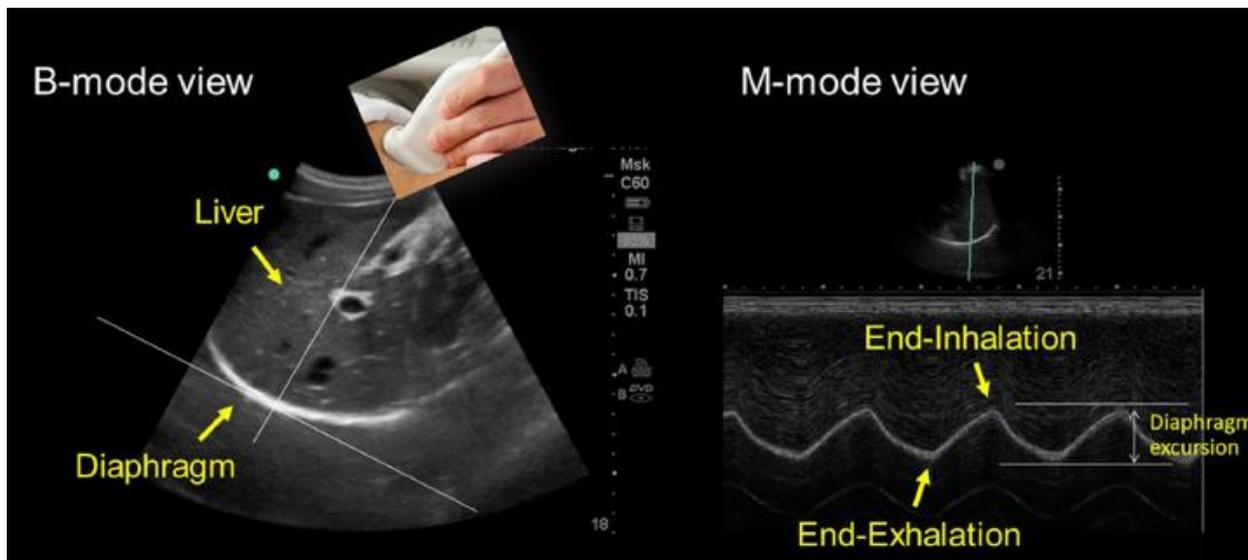
Assim, existem diferentes tipos de transdutores: retilíneo ou linear (alta frequência 6-13 MHz), curvilíneo ou convexo (baixa frequência 2-6 MHz) e setorial ou cardíaco (baixa frequência 1-5 MHz). A forma de processamento dos sinais refletidos determina a formação da imagem, essas imagens podem ser observadas em duas formas: Modo B ou 2D (brilho) que permite a criação de imagem bidimensional convencional, e Modo M (movimento) que permite acompanhar a imagem de algo em particular ao longo do tempo (SCHEPENS E GOLIGHER, 2018).

A profundidade depende do tecido avaliado e do ajuste do operador, o ganho amplifica os sinais, tornando a imagem mais clara ou mais escura, a intensidade do brilho no monitor é proporcional à intensidade do ECO, sendo que esse depende da diferença de impedância dos meios. Quanto maior o ECO, mais branca será a imagem (ou hiperecótica) e quanto menor o ECO mais preto aparecerá à imagem (ou hipoeecótica ou anecótica) (DEXHEIMER, *et al.*, 2015).

Na DPOC o uso da ultrassonografia diafragmática vem sendo amplificada, a mobilidade diafragmática, observada pelo ultrassom, parece correlacionar-se com a gravidade e prognóstico da doença (CORBELLINI, *et al.*, 2018).

A medida da excursão descendente diafragmática, através do ultrassom, é realizada com um transdutor de baixa frequência, posicionado subcostalmente na linha clavicular média e angulado para cima, de modo que o feixe do ultrassom se projete perpendicularmente ao diafragma. Dessa forma, observam-se as manobras respiratórias em repouso e durante a inspiração profunda, inicialmente no modo B para localização do músculo e posteriormente seu movimento é observado no modo M do ultrassom (Figura 3) (SCHEPENS E GOLIGHER, 2018).

FIGURA 3. Análise da mobilidade diafragmática através do Ultrassom



FONTE: LAGHI *et al.*, 2021.

Embora o movimento diafragmático seja frequentemente estudado pela ultrassonografia, valores de referência de mobilidade diafragmática permanecem controversos e pouco estratificados (BOUSSUGES *et al.*, 2009). Em indivíduos saudáveis os valores se apresentam em torno de  $1,78 \pm 0,58$  cm em repouso e  $7,62 \pm 1,44$  na inspiração máxima (SANTANA, *et al.*, 2016). Ainda, se verifica valores diferentes entre os sexos mulheres  $16 \pm 3$  mm e homens  $18 \pm 3$  mm em repouso e  $57 \pm 10$  mm em mulheres na inspiração máxima e  $70 \pm 11$  mm em homens na inspiração máxima (SCHEPENS E GOLIGHER, 2018). Limite inferior de 0,9cm para mulheres e 1cm para homens em respiração tranquila e 3,7cm para mulheres, 4,7 cm para homens em respiração profunda (CHEN, *et al.*; 2022).

A ineficiência funcional muscular parece correlacionar-se com a perda da função pulmonar, e assim, verificamos valores em torno de  $1,58 \pm 0,5$  cm em repouso e  $4,58 \pm 1,83$  na inspiração profunda em DPOC classificados de moderado a grave (CORBELLINI, *et al.*, 2018). Porém esses valores são controversos, outros estudos como de Paulin *et al.*, 2017 verificam a mobilidade diafragmática no paciente DPOC em repouso de  $36,27 \pm 10,96$  mm;  $36,5 \pm 10,9$  mm. Para Dos Santos *et al.*, 2007;

ainda,  $19,8 \pm 7,5$  mm para Kang *et al*, 2011; e 33.9mm (20,8 – 51,6) Yamaguti, *et al*, 2012.

A disfunção diafragmática observada nos pacientes DPOC se relaciona não somente a função muscular respiratória, fraqueza muscular associada a dispneia e diminuição do pico respiratório, como também, a alterações neuromusculares. O ultrassom, também pode integrar os exames de eletromiografia diafragmática e melhorar a especificidade e sensibilidade desses estudos (BOON & O’GORMAN, 2016; SANTANA & ALBUQUERQUE, 2018). O VEF1 parece ser o fator de influência na mobilidade diafragmática, e, portanto, a análise com ultrassonografia pode refletir o comprometimento da função pulmonar e a gravidade da doença (FU, *et al.*, 2021).

Entretanto, na DPOC podemos verificar uma heterogeneidade dos grupos estudados com discrepância nos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, onde não é possível observar um consenso entre os parâmetros que possam servir de referência para o manejo da doença. Outro fator é a complexidade da mesma e a influência das comorbidades na mobilidade diafragmática, onde não se observa relatos ou estratificações de pacientes conforme as patologias adjacentes, com frequência esses pacientes encontram-se excluídos dos estudos, pelos critérios de exclusão. Porém, devemos levar em consideração o fato de a patologia evoluir, na maioria das vezes, com comorbidades, o que poderia não refletir a realidade patogênica desses pacientes.

## **2.2 A TOLERÂNCIA AO ESFORÇO NO PACIENTE DPOC**

Estima-se que mais de 80% dos pacientes DPOC apresentam pelo menos uma comorbidade, essas comorbidades tem fortes associações com os resultados clínicos alcançados nesses pacientes e com a mortalidade. A capacidade ao exercício é um dos fatores limitantes e frequentemente abalado pela ação não somente patológica da doença, mas por fatores associados (PUCTHA, *et al.*, 2015).

A diminuição da capacidade ao exercício resulta em diminuição da capacidade de realizar suas atividades de vida diária. Essa inatividade resultante e estilo de vida sedentário, tendem a exacerbar ainda mais o comprometimento à capacidade ao exercício, com aumento da dispneia e episódios de exacerbação. Na prática clínica, a análise da condição patológica desses pacientes é recomendada através do uso dos critérios GOLD e espirometria. Porém, a espirometria é um mau preditor da incapacidade física e da qualidade de vida desses pacientes. Os testes de campo como o

teste de caminhada de 6 minutos, parecem demonstrar melhor o impacto da intolerância ao esforço no paciente DPOC (PUNEKAR, *et al.*, 2017).

Testes de esforço são testes para avaliar os ajustes fisiológicos às demandas que ultrapassam as necessidades em repouso. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é um teste de esforço submáximo, onde a natureza progressiva do teste permite que a intensidade do exercício aumente em pequenos acréscimos, a fim de detectar manifestações sistêmicas a demanda imposta de forma progressiva, sem atingir a frequência cardíaca máxima prevista para o paciente (McARDLE, *et al.*, 1998). O objetivo do teste é verificar a tolerância ao exercício do paciente DPOC, monitorar terapia e prever prognóstico. É um teste reproduzível, simples e barato com boa correlação entre a distância percorrida e as medidas de espirometria, que pode ser utilizado com segurança, validade e confiabilidade, onde observar-se correlação com vários parâmetros fisiológicos (AGRAWAL E AWAD, 2015).

Na DPOC pode ser utilizado para comparar resultados após tratamento, avaliar a capacidade funcional e como preditor de mortalidade e morbidade desses pacientes. O teste é realizado em um corredor plano de superfície dura, de 20 a 30 metros, com marcações de 3 em 3 metros, o equipamento consiste em um cronômetro e equipamentos para verificação de sinais vitais (esfigmomanômetro, estetoscópio e oxímetro), onde o número de voltas e a distância percorrida são anotados, a avaliação dos sintomas durante o teste também é realizada pelo avaliador (ATS STATEMENT: GUIDELINE, 2002). Os resultados são comparados entre os pacientes e no Brasil existem relatos de valores de referência em indivíduos saudáveis de  $566 \pm 87$  m (metros) em homens e  $538 \pm 95$  m para mulheres (SOARES, *et al.*; 2011).

A distância percorrida pelo paciente DPOC no TC6 tende a ser menor quando comparada a distância prevista em indivíduos saudáveis. Este marcador parece ser proveniente não somente da função pulmonar comprometida mas também a de múltiplos fatores sistêmicos, além de, correlacionar-se com a má qualidade de vida desses pacientes, sobrevida, dispnéia e atividade física reduzida (CELLI, *et al.*, 2016 ; DURHEIM, *et al.*, 2015). Além das alterações de cardiorrespiratórias que podem ser visualizadas com o teste, evidências de alterações neuromusculares associadas à ativação do neurônio motor superior, também já foram evidenciadas através do TC6 nesses pacientes (PEREIRA, *et al.*, 2017).

A relação de parâmetros funcionais com o nível de tolerância ao exercício no paciente DPOC ainda é um assunto controverso. Embora programas de atividade física

ou reabilitação pulmonar mostrem melhora da capacidade funcional do paciente, valores de análise do TC6 e a contribuição de cada fator para intolerância ainda parece incerto (KERTI, *et al.*, 2018). O que se observa é que o teste apresenta boa capacidade preditiva para precisão à prescrição de exercícios nesses pacientes, assim como, correlaciona-se com os testes de espirometria e gravidade da doença (RODDRIGUES, *et al.*, 2014; AGRAWAL E AWAD, 2015). Dessa forma, a avaliação da disfunção diafragmática após o teste de tolerância ao esforço nos pacientes DPOC, poderia auxiliar a identificação de fatores que se relacionam com a baixa capacidade funcional dos pacientes.

A hiperinflação pulmonar, aumento da resistência nas vias aéreas e o aprisionamento aéreo decorrentes da DPOC, parecem afetar a biomecânica diafragmática e causar diminuição da mobilidade diafragmática nos pacientes. A mobilidade influencia a tolerância ao exercício no paciente e pode ser visualizada através do TC6 (PAULIN, *et al.*, 2017). Valores de referência da mobilidade diafragmática, ainda são escassos na literatura, um estudo de Santana e colaboradores (2016), apontam para valores em indivíduos saudáveis de  $1,78 \pm 0,58$  cm em repouso e de  $7,62 \pm 1,44$  cm na inspiração profunda, porém, até o momento não há valores de referência para classificação da DPOC.

A mobilidade diafragmática, em repouso, de pacientes DPOC quando comparados a indivíduos saudáveis apresentou uma diminuição importante de  $46,3 \pm 9,5$  mm para  $36,5 \pm 10,9$  mm respectivamente (DOS SANTOS YAMAGUTI, *et al.*, 2008). Também é possível observar uma moderada correlação positiva entre a distância percorrida no TC6 e a mobilidade diafragmática, analisada através da ultrassonografia, em pacientes com DPOC (DAVACHI, *et al.*, 2014). Os programas de reabilitação pulmonar parecem impactar positivamente a mobilidade diafragmática (Repouso 23mm (16-27), 27mm (22-31) e inspiração profunda 36mm (25-53), 50mm (35-58), mediana e percentis 25-75) e a tolerância ao exercício, verificada pela distância percorrida TC6, em pacientes DPOC (250m (150-350) para 300m (210-400), mediana e percentis 25-75) (CRIMI, *et al.*, 2018). Assim, a análise de mobilidade pode contribuir para identificação de fatores relacionados a disfunção biomecânica respiratória provocada pela doença.

Correlações negativas entre variabilidade de frequência cardíaca do repouso ao exercício submáximo e a saturação da oxihemoglobina de pulso ( $SPO_2$ ) são observadas em DPOC ( $r = -0,65$ ). Essa correlação também é demonstrada na relação de ventilação minuto/produção de dióxido de carbono do início ao pico do exercício ( $r = -0,52$ ). O que

nos remete à anormalidades ventilatórias e hemodinâmicas do repouso ou exercícios nesses pacientes (MAZZUCO, *et al.*, 2017). A sensação de dispneia, medida através da escala de Borg, se correlaciona negativamente com a mobilidade ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), e é relacionada à diminuição a capacidade ao exercício (SHIRAIISHI, *et al.*, 2020).

A dispneia e a limitação à atividade física são os principais fatores incapacitantes da DPOC, ambos progridem à medida que a doença avança contribuindo para diminuição da qualidade de vida destes pacientes. O paciente com aumento progressivo da dispneia, passa a evitar atividades físicas, limitar atividades de vida diária, e esses fatores afetam o condicionamento da musculatura periférica e respiratória, bem como, a tolerância aos esforços (LAVENEZIANA *et al.*, 2007; DUBÉ, *et al.*; 2017). As limitações em suas atividades diárias, devido principalmente a dispneia, podem levar a altas taxas de depressão, baixa autoestima, piora da qualidade de vida, o que torna essa população 1,9 vezes mais propensa a cometer suicídios que pessoas sem a doença (SAMPAIO, *et al.*; 2019).

O VEF1, medida importante na classificação e acompanhamento da progressão da doença pode não se correlacionar com características específicas dos pacientes, como a dispneia, qualidade de vida e tolerância ao exercício, pois alguns pacientes com comprometimento grave podem apresentar maior tolerância ao esforço quando a comparados a outros com valores semelhantes de VEF1 (COOPER, 2006; CELLI *et al.*, 2004; AGUSTI *et al.*, 2010). Os testes submáximos podem auxiliar no prognóstico e acompanhamento da gravidade da doença e refletir o impacto nas atividades de vida diária dos pacientes, assim como, na qualidade de vida.

### **2.3 DPOC E QUALIDADE DE VIDA**

Qualidade de vida em saúde é um termo complexo, que pode ser interpretado de diversas formas, pode se referir à interpretação dos problemas que atingem o paciente, nas respostas ao alívio dos sintomas ou a um programa de tratamento (HARALDSTAD, *et al.*, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde, o termo se refere à percepção do indivíduo na sua vida, seu contexto cultural, sua relação com seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

Os episódios de exacerbação da doença no paciente DPOC, com piora dos sintomas, refletem em piora da qualidade de vida e assim progressão mais rápida da doença (RITCHIE & WEDZICHA, 2020). Alguns instrumentos podem ser utilizados para quantificar a qualidade de vida dos pacientes, dentre os mais utilizados nos pacientes DPOC estão os questionários, como por exemplo: Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire, que avalia limitações nas AVDS de pacientes DPOC; Saint George's Respiratory Questionnaire, que avalia sintomas, atividade e impacto psicossocial da doença e o COPD Assessment Test (CAT) que tem como característica ser um questionário curto e simples para avaliação do impacto dos sintomas na prática clínica rotineira (SILVA, *et al.*, 2013).

O CAT apresenta vantagens sobre os demais questionários, se apresenta de forma mais simples, de fácil interpretação de preenchimento mais curto e em menor tempo. Ainda, apresenta medidas confiáveis, é sensível a diferença de estado de saúde do paciente e garante uma medida válida padronizada com relevância mundial (JONES, *et al.*, 2009; TSILIGIANNI, *et al.*, 2012).

A qualidade de vida dos pacientes DPOC sofre influência de fatores psicológicos e seu declínio pode ser visualizado através do CAT, pacientes com valores de  $CAT \geq 10$  apresentam um risco cinco vezes maior de depressão que pacientes com valores  $\leq 10$  (PEDROZO-PUPO, *et al.*, 2021). O CAT se correlaciona negativamente com o TC6, VEF1 e CVF. Ele também é capaz de captar as queixas respiratórias dos pacientes e possui correlação com escalas de avaliação da dispneia (SILVA, *et al.*, 2013). Pacientes com uma menor pontuação no CAT ( $6,88 \pm 4,37$ ) apresentam melhor desempenho no TC6 e maior mobilidade diafragmática, avaliada pela ultrassonografia (CRIMI, *et al.*, 2018).

O CAT pode orientar a terapia na DPOC, seu escore pode prever fatores relacionados à gravidade da doença, depressão e capacidade ao exercício, de forma a ser uma ferramenta útil no acompanhamento do curso natural da doença e identificação do impacto dos sintomas nesses pacientes (MIRAVITLLES, *et al.*, 2019).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar a mobilidade diafragmática, qualidade de vida, a gravidade da doença e a tolerância ao esforço no paciente DPOC.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Revisar o papel da ultrassonografia na avaliação de mobilidade e/ou disfunção diafragmática em pacientes com DPOC.

- Verificar a tolerância ao exercício de pacientes DPOC, através do teste de caminhada de 6 minutos.

- Avaliar a mobilidade diafragmática, através da ultrassonografia do diafragma, em pacientes DPOC, antes e após o teste de caminhada de 6 minutos.

- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes DPOC através de COPD Assessment Test (CAT).

- Analisar a associação entre a mobilidade diafragmática e a gravidade da doença, e outras variáveis clínicas e funcionais (escores de CAT, escores de Borg, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio SPO<sub>2</sub>).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal, de base hospitalar, em pacientes com diagnóstico de DPOC em acompanhamento no Ambulatório de Especialidades (Pneumologia) do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, no período de março de 2021 a dezembro de 2021.

### **4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com DPOC em diferentes estágios de gravidade da doença, atendidos durante o período de estudo. O diagnóstico de DPOC foi baseado nos critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)- 2019. A gravidade da DPOC foi classificada, segundo os critérios GOLD, em três categorias: leve, moderada e grave/muito grave. Foram excluídos os pacientes que apresentavam exacerbação da doença durante o estudo ou nos dois últimos meses que antecederam o mesmo, incapaz de realizar qualquer uma das avaliações do estudo por falta de compreensão ou colaboração e que apresentarem intercorrências clínicas de natureza cardiorrespiratória e/ou musculoesquelética durante as avaliações.

### **4.2 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande (CEP-FURG) sob o número 33562120.0.0000.5324 e pela Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) EBSERH FURG (ANEXO 1).

### **4.3 MÉTODOS DO ESTUDO**

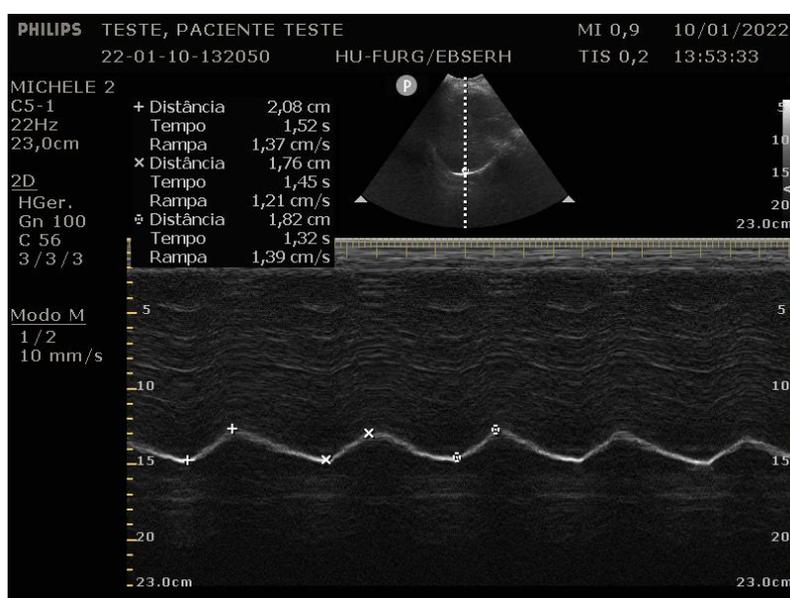
Inicialmente, todos os pacientes receberam informações sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2). Foi verificado os dados dos prontuários dos pacientes (dados da espirometria: CVF, VEF1 e CVF/VEF1 pré e pós broncodilatador, data da espirometria (os pacientes apresentavam exames de 2020, 2019 e 2018), diagnóstico de DPOC e gravidade da doença; doenças associadas; etnia, sexo, nome completo e telefone; fumante, não fumante ou ex fumante, maços/ano e tempo de tabagismo), em seguida foi aplicado o questionário de CAT (ANEXO 3) e então o paciente era posicionado na maca para realização da primeira análise de mobilidade diafragmática.

Para a avaliação dos pacientes com Ultrassonografia foi utilizado um Ultrassom Philips DX50, com transdutor curvilíneo de 1-5 MHz, a avaliação foi realizada no dia da consulta de acompanhamento do paciente DPOC, previamente agendada. A avaliação da mobilidade

diafragmática foi realizada, sem período de repouso prévio, com o paciente em decúbito dorsal, recostado a 45°.O transdutor foi posicionado na região subcostal direita entre a linha hemiclavicular e a linha axilar anterior.

Inicialmente o ultrassom foi utilizado no modo B ou modo bidirecional (2D), para identificar a linha hiperecótica do diafragma e selecionar o local de exploração, em seguida, o modo M foi utilizado para análise do movimento das estruturas anatômicas ao longo do tempo. A excursão diafragmática (mobilidade em cm) e o tempo inspiratório (em segundos), foram medidas pelo deslocamento craniocaudal , antes e após o TC6. A mobilidade diafragmática foi mensurada no início da inspiração e término no início da expiração (Figura 4). O maior valor de três excursões consecutivas foi registrado.

FIGURA 4. Avaliação da Mobilidade Diafragmática



FONTE: autor.

Para a realização do TC6 assumimos como contraindicações absolutas para o teste: angina instável e infarto agudo do miocárdio nos meses anteriores ao teste. As relativas incluíram frequência cardíaca de repouso maior de 120bpm (batimentos por minuto), pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg e pressão arterial diastólica superior a 100 mmHg. Os motivos de interrupção imediata do teste foram: dor torácica, dispnéia intolerável, caibras, aparência pálida, transpiração intensa e solicitação por parte do paciente, conforme as diretrizes da American Thoracic Society, nenhum paciente apresentou intercorrências durante o teste (ATS, 2002).

Antes e após a realização do TC6 a pressão arterial, oximetria de pulso, frequência cardíaca e escala de Borg modificada foram verificadas. Os testes foram realizados em um

corredor de aproximadamente 30 metros de comprimento, com superfície rígida e lisa, e marcada a cada 3 metros, a delimitação do circuito foi indicada por cones de sinalização. Imediatamente antes de começar o teste, os pacientes receberam orientações conforme as diretrizes sugeridas pela ATS (ANEXO 4), ao final do teste os pacientes foram orientados a permanecer no mesmo lugar até a conclusão das medidas. A distância percorrida em 6 minutos então foi anotada. O avaliador não realizou caminhada junto com o participante e a cada minuto era informado o tempo restante para completar os 6 minutos de teste, nos últimos quinze segundos foi informado o tempo restante e a finalização com um comando claro (Pare).

FIGURA 5. Campo de realização do TC6



FONTE: Autor.

#### 4.4 RELATÓRIO DE CAMPO

O projeto original de qualificação do presente estudo foi apresentado no mês de dezembro de 2019, sob a orientação do professor Dr. Linjie Zhang, nesse projeto inicial, tínhamos como objetivo geral a avaliação da disfunção diafragmática e autonômica na tolerância ao esforço dos pacientes com DPOC. Nosso cronograma de coletas de dados tinha início em março do ano de 2020. A análise de disfunção autonômica desses pacientes foi descartada, anteriormente ao início da coleta, pela ausência de equipamentos de análise disponíveis, o equipamento utilizado em pesquisas anteriores sofreu dano e não foi possível reposição no momento. Portanto, a análise da disfunção autonômica dos pacientes DPOC em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia foi descartada, e foi realizada uma reavaliação dos dados e equipamentos disponíveis, onde seguimos com a análise da mobilidade diafragmática pela ultrassonografia e acrescentamos a análise de qualidade de vida, através do questionário CAT, no presente estudo.

A revisão de literatura foi revisada, tendo em base as sugestões realizadas pela banca avaliadora, porém sofreu modificações. Uma nova revisão foi realizada e se tornou o primeiro artigo apresentado na tese.

Dois estudantes do curso de Medicina foram selecionados para auxiliar na coleta de dados referente ao TC6, sob a supervisão e coordenação da pesquisadora responsável Michele Vaz Canena. Um estudante era bolsista do CNPq, Gabriel Lirio Pedroso, e outra estudante bolsista da FAPERGS, Fernanda Madruga Prestes. Durante as coletas eles realizavam revezamento dos dias de participação, conforme sua disponibilidade. No mês de fevereiro de 2021, os bolsistas primeiramente realizaram a leitura do projeto e conhecimento da proposta, posteriormente receberam um treinamento das coletas de dados referente ao TC6, pela pesquisadora responsável, que esteve constantemente acompanhando e disponível para consultas de dúvidas ao longo do processo de trabalho.

Em março do ano de 2020, data de início das coletas, tivemos o advento do início da pandemia da COVID-19. O ambulatório de Pneumologia suspendeu os atendimentos aos pacientes e retornou no segundo semestre de 2020 com realização de atendimentos dos pacientes DPOC em menor escala, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pneumologia. Dessa forma, por questões de biossegurança, houve redução do quadro de funcionários e da permanência de pesquisadores, acompanhantes e pacientes no setor. Também houve a suspensão e adiamento da realização dos testes de espirometria, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia, para

evitar aglomerações, permanência por maior tempo no setor e risco de contaminação por disseminação de partículas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2020, 2021). Assim, iniciamos a nossa coleta de dados no dia 04/03/2021, com restrição de apenas dois pesquisadores no local, com a utilização dos equipamentos de proteção individual, utilização dos protocolos de biossegurança e higienização dos materiais da instituição.

Os pacientes com consultas previamente agendadas acessavam o ambulatório, após serem chamados pela secretária do setor, e inicialmente realizavam a consulta clínica pneumológica. Após a análise clínica eram encaminhados a outra sala, junto ao seu prontuário, onde a pesquisadora responsável explicava os processos de realização da pesquisa e seu objetivo e apresentava o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que apresentaram os critérios de elegibilidade e assinaram o termo de consentimento participaram da pesquisa.

No dia 04/03/2021, foi realizado um estudo piloto, com a finalidade de testar o questionário, avaliar o desempenho dos participantes da pesquisa, verificar tempo, organização dos testes e a utilização dos equipamentos de proteção individual. Este estudo piloto foi realizado no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário e o TC6 no corredor do 3º andar do prédio, sem intercorrências. As análises e coleta de dados dos prontuários foram realizadas pela pesquisadora responsável, assim como, a aplicação do questionário CAT e a análise de mobilidade diafragmática. Esses dados foram sempre analisados pelo mesmo pesquisador. A análise de tolerância ao esforço pelo TC6 e coleta de dados iniciais (APENDICE 1) foram realizados pela pesquisadora ou aluno bolsista, de forma individual, conforme a disponibilidade dos mesmos.

Após o recrutamento, inicialmente os pacientes realizaram o questionário CAT com auxílio da pesquisadora responsável, em seguida eram posicionados na maca onde foi realizada a avaliação da mobilidade diafragmática e tempo inspiratório em repouso. Antes de iniciar o teste de caminhada, foi verificado o peso e altura do paciente, e então, encaminhado para o corredor de teste acompanhado do bolsista. Previamente ao TC6 os sinais vitais e escores de Borg eram avaliados, os pacientes recebiam orientações sobre o teste (ANEXO 4,) e então, realizavam o teste de caminhada sob a supervisão do aluno participante. Ao final, os pacientes realizavam novamente, a verificação dos sinais vitais e escores de Borg, e então, eram encaminhados novamente para o Ambulatório de Pneumologia, acompanhados, para análise da mobilidade diafragmática e tempo inspiratório pós teste, pela pesquisadora responsável.

A realização de todas as análises apresentava um tempo médio de 40 minutos, ao fim o paciente era liberado pelos pesquisadores e seus dados coletados armazenados imediatamente em

um banco de dados planilha do Microsoft Excel. Os questionários CAT, relatório da pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido, possuíam arquivos impressos e foram arquivados pela pesquisadora responsável.

As coletas foram finalizadas em novembro de 2021. A partir do segundo semestre verificamos o retorno de diversos pacientes já previamente participantes da pesquisa e poucos novos pacientes elegíveis aos testes. A utilização do aparelho de ultrassonografia também sofreu restrições, a partir do segundo semestre, com as novas contratações clínicas e retorno das atividades do setor de radiologia do Hospital Universitário da FURG, dessa forma, a disponibilidade do aparelho ficou restrita a um horário semanal no turno da tarde.

A seguir serão apresentados os resultados em forma de dois artigos, um referente a revisão de literatura e o segundo referente as coletas de dados realizadas nessa pesquisa. Os resultados estatísticos encontram-se em forma de relatório nos apêndices 1 e 2.

## 5 REFERÊNCIAS

AGUSTI, A.; CALVERLEY, P.M.; CELLI, B.; COXSON, H.O.; EDWARDS, L.D.; MACNEE, B.E.; MILLER, B.E.; RENNARD, S.; SILVERMAN, E.K.; TAL-SINGER, R.; WOUTERS, E.; YATES, J.C.; VESTBO, J. **Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort.** Respiratory Research. V. 11. p. 11-122. 2010.

AGRAWAL, M.B.; AWAD, N.T. **Correlation between six minute walk test and spirometry in chronic pulmonary disease.** Journal in Clinical e Diagnostic Research. V. 8. p. 01-04. 2015.

ALMEIDA, L. SZKLO, A.; SAMPAIO, M.; SOUZA, M.; MARTINS, L.F.; SZKLO, M.; CAIXETA, R. **Global adult tobacco survey data as a tool to monitor the WHO framework convention on tobacco control (WHO FCTC) implementation: the Brazilian case.** International Journal of Environmental Research and Public Health. V. 9. p. 2520-2536. 2012.

ALQAHTANI, J.S.; OVELADE, T.; ALDHAHIR, A.M.;ALGHAMDI, S.M.; ALMEHMADI, M.; ALGAHTANI, A.S.; QUADERI, S.; MANDAL, S.; , HURST, J.R. **Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS One. V.11. p. 1-13. 2020.

ARCHARYA, U.R.; JOSEPH, K.P.; KANNATHAL, N.; LIN, C.M.; SURI, J.S. **Heart rate variability: a review.** Medical & Biological & Engeneering & Computing. V. 44. p. 1031-1051. 2006.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. **ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.** American Journal Respiratory Critical Care Medicine. 2002;166(1):111-7.

AZAMBUJA, R.; BETTENCOURT, M.; COSTA, C.H.; RUFINO, R. **An Overview of chronic obstructive pulmonary disease.** Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences. V.12, n.2, p.13-17. 2013.

AZAR, M.M.; HAGE, C.A. **Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis.** Clin Chest Med. V.38, n.3, p.403-415, 2017.

AZEREDO, C. A. C. **Fisioterapia Respiratória Moderna.** 4 ed. São Paulo: Manole, 2002, 253p.

BOHANNON, R.W.; CROUCH, R. **Minimal Clinically Important Difference for Change in 6-minute walk test distance of Adults whith Pathology: a Sistematic review.** Journal of Evaluation in Clinical Praticce. V. 23. p. 377-381. 2017.

BOON, A.J.; O’GORMAN C. **Ultrasound in the Assessment of Respiration.** J Clin Neurophysiol. V. 33 p.112-9. 2016.

BOUSSUGENS, A.; GOLES, Y.; BLANC, P. **Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography.** Chest Journal. V.135. p. 391-400. 2009.

BRÜGGEMANN, A. K. V. et al. Mobilidade diafragmática direita e esquerda em indivíduos saudáveis e na doença pulmonar obstrutiva crônica. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 25, n. 2, p. 126-133, 2018.

CELLI, B.R.; COTE, C.G.; MARIN, J.M.; CASANOVA, C.; MONTES de OCA, M.; MENDEZ, R.A.; PINTO PLATA, V.; CABRAL, H.J. **The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.**The New England Journal of Medicine. V. 350. p. 1005-1012. 2004.

CELLI, B.; TEZLAFF, K.; CRINER, G.; POLKEY, M.L.; SCIURBA, F.; CASABURI, R.; TAL-SINGER, R.; KAWATA, A.; MERRILL, D.; RENNARD, S. **The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification: tool, insights from the COPD biomarker quantification consortium.** American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine. V. 194. p. 1483-1493. 2016.

COOPER, C.B. **The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function.**The American Journal of Medicine. Vol.119. p.21-31. 2006.

CORBELLINI, C.; BOUSSUGES, A.; VILAFFANI, J.H.; ZOCCHI, L. **Diaphragmatic Mobility Loss in Subjects With Moderate to Very Severe COPD May Improve After In-Patient Pulmonary Rehabilitation.** Respiratory Care, v. 63, n. 10, p. 1271-1280, 2018.

CHHABRA, S.K. RAMASWAMY, S.; DASH, D.J.; BANSAL, V.; DEEPAK, K.K. **Cardiac Sympathetic Dominance and Systemic Inflammation in COPD.** COPD. V. 12 p. 552-559. 2015.

CHEN, Y.; LI, P.; WANG, J.; WU, W.; LIU, X. **Assessments and Targeted Rehabilitation Therapies for Diaphragmatic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review.**Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. V. 17 p.457-473. 2022.

CHERNIAK, R. M. **Teste de função pulmonar.** 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1995, 309p.

CRIMI, C. HEFFLER, F.; AUGELLETTI, T.; CAMPISI, R.; NOTO, A.; VANCHERI, C.; CRIMI, N. **Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients.** International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, V. 13, p. 3131-3139, 2018.

DATASUS, 2020, acesso: 05/04/2022, disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>.

DAVACHI, B.; LARI, S.; ATTARAN, D.; TOHIDI, M.; GHOFRANIHA, L.; AMINI, M.; SALEHI, M.; ESKANDARI, E.; YAZDI, E.; MOOSAVI, M. **The relationship between diaphragmatic movements in sonographic assessment and disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** Journal of Cardio-Thoracic Medicine. Vol 2. P. 187-192. 2014.

DELZELL, J.E. Jr.; **Comum lung conditions: chronic obstructive pulmonary disease.** FP Essential. V. 409. p. 23-31. 2013.

DEXHEIMER, F.L.; ANDRADE, J.M.; RAUPP, A.C.; TOWNSEND, R.S.; BELTRAMI, F.G.; BRISSON, H.; LU, Q.; DALCIN, P.T. **Diagnostic accuracy of the bedside lung ultrasound in**

**emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. V. 41. p. 58-64. 2015.

DOS SANTOS YAMAGUTI, W. P.; PEREIRA, W.; PAULIN, E SHIBAO, S.; CHAMMAS, M.C.; SALGE, J.M.; RIBEIRO, M.; CUKIER, A.; CARVALHO, C.R. **Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients.** *Respirology*, v. 13, p. 138-44, 2008.

DUBÉ, B.P.; VEMEULEN, F.; LAVENEZIANA, P. **Exertional dyspnoea in chronic respiratory diseases:from physiology to clinical application.** *Archivos de Bronconeumologia*. V.53. p. 62-70. 2017.

DURHEIM, M.T.; SMITH, P.J.; BAYAK, M.A.; MABE, S.K.; MARTINU, T.; WELTY-WOLF, K.E.; EMERY, C.F.; PALMER, S.M.; BLUMENTHAL, J.A. **Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of global initiative for chronic obstructive lung disease 2011 group.** *Annals of the American Thoracic Society*. V. 12. p. 349-356. 2015.

ERYUKSEL, E.; CIMSIT,C.; BEKIR, M.; KARAKURT, S. **Diaphragmatic Thickness Fraction in Subjects at High-Risk for COPD Exacerbations.** *Respiratory Care*. V. 62. p. 1565-1570. 2017.

FERNANDES, M.; CUKIER, A.; FELTRIM, M. I. Efficacy of diaphragmatic breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chronic Respiratory Disorders**, v. 8, n. 4, p. 237-44, 2011.

FISHMAN, A. P. **Diagnóstico das Doenças Pulmonares**. 2 ed. São Paulo: Manole, 1992, 905p.

FU, X.; WANG J.; PAN D. **Diaphragmatic Mobility Function and Its Correlation with Pulmonary Function in Patients with COP.** *Chinese General Practice*. V. 24 p.561-565.2021.

FLÁVIA, R.R.; ANA KARLA, V.B., DAVI, S.F.; CAROLINE, S.M.; ELAINE, P. **Relação da mobilidade diafragmática com a função pulmonar, força muscular respiratória, dispnéia e atividade física de vida diária em pacientes com DPOC.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. V.43. p. 32-37. 2017.

FREITAS, C.G.; PEREIRA, C.A.; VIEGAS, C.A. **Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. V.33. p. 389-396. 2007.

GODOY, I. **Prevalence of smoking in Brazil: adicional measures for smonking control should be a priority in de year of the lung.** *Jornal Brasileiro de Penumologia*. V.36. p. 4-5. 2010.

GLOBAL INITIATIVE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD – 2015.** Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-preventioncopd-2015>.

GLOBAL INITIATIVE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD – 2019.** Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-preventioncopd-2019>.

GONÇALVES-MACEDO, L.; LACERDA, E.M.; MARKMAN-FILHO, B. **Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. V. 45. p. 1-8. 2019.

HAARMANN, H.; FOLLE, J.; NGUYEN, X.P. HERRMANN, P; HEUSSER, K.; HASENFU, G.; ANDREAS, S.; RAUPACH, T. **Sympathetic Activation is Associated with Exercise Limitation in COPD.** *COPD*. V. 13. p. 589-594. 2016.

HANDA, R.; POANTA, L.; RUSU, D.; ALBU, A. **The role of heart variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Romanian Journal of Internal Medicine*. V. 50. p. 83-88. 2012.

HANANIA, N.A.; O'DONNELL, D.E. **Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. V.14 p.1127-1138. 2019.

HARALDSTAD, K.; WAHL, A.; ANDENAES, R.; ANDERSEN, J.R.; ANDERSEN, H.; BEISLAND, E.; BORGE, C.R.; ENGBRETSSEN, E.; EISEMANN, M.; HALVORSRUD, L.; HANSEN, T.A.; HAUGSTVEDT, A.; HAUGLAND, T.; JOHANSEN, V.A.; LARSEN, M.H.; LOVEREIDE, L.; LOYLAND, B.; KYARME, L.G.; MOONS, P.; NOREKVAL, T.M.; RIBU, L.; ROHDE, G.E.; URSTAD, K.H.; HELSETH, S. **A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences.** *Qual Life Res*. V. 28. P.2641-2650. 2019.

HILLAS, G.; PERLIKOS, F.; TSILIGIANNI, L.; TZANAKIS, N. **Managing comorbidities in COPD.** *Internacional Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. V. 10. p. 95-109. 2015.

INTERNACIONAL CONGRESS 2019: EVALUATION OF DIAPHRAGM EXCURSION USING ULTRASOUND. 2019. Available from: <https://ers2019annualcongress.org>.

JESSEN, M.T.; MAROTT, J.L.; LANGE, P.; VESTBO, J.; SCHNOHR, P.; JESEN, J.S.; JESEN, G.B. **Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD.** *The European Respiratory Journal*. V. 42. p. 341-349. 2013.

JONES, P. W.; HARDING, G.; BERRY, P.; WIKLUND, I.; CHEN, W-H.; LEIDY, N. **Development and first validation of the COPD Assessment Test.** *European Respiratory Journal*. V. 34, n. 3, p. 648-654, 2009.

KABBACH, E.Z; MAZZUCO, A.; BORGHI-SILVA, A.; CABIDDU, R.; AGNOLETO, A.G.; BARBOSA, J.F.; DE CARVALHO JUNIOR, L.C.; MENDES, R.G. **Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it?** *Internacional Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. V.12. p. 2221-2230. 2017.

KANG, H.; KIM, T.; LEE, B.; YU, J.; CHIS, S.; BAN, H.; OH, I.; KIM, K.; KWON, Y.; KIM, Y.; KIM, Y.C.; LIM, S. **Influence of Diaphragmatic Mobility on Hypercapnia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *J Korean Med Sci*. Vol.26. p.1209-1213. 2011.

KAPANDJI, A. I. *Fisiologia articular*. 5. ed. São Paulo: Panamericana, vol 3, 2000, 253p.

- KERTI, M. BALOGH, Z.; KELEMEN, K.; VARGA, J.T. **The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation dor COPD.** *Internacional Journal Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* V. 28. p. 717-724. 2018.
- KUMAR, S.; CHANDRA, S. **Ultrasound assessment of the diaphragm in patients with COPD.** *Chest.* V. 146. 2014.
- KHARMA, N. **Dysfunction of the diaphragm: imaging as a diagnostic tool.** *Current Opinion in the Pulmonary Medicine.* V. 19. p. 394-398. 2013.
- KRISTENSEN, M.S.; TEOH, W.H.; GRAUMANN, O.; LAURSE, C.B. **Ultrasonography for clinical decision-making and intervention in airway management: from the mouth to the lungs and pleurae.** *Insighs Imaging.* V. 5. p. 253-279. 2014.
- LAGHI, F.; TOBIN, M.J. **Disorders of the respiratory muscles.** *Am J Respir Crit Care Med.* V. 168. p. 10-48. 2003.
- LAVENAZIANA, P.; PARKER, C.; O'DONNELL, D. **Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease.** *Appl Physiol Nutr Metab.* Vol. 32(6) p.1225-38. 2007.
- LEITE, M.R.; RAMOS, E.M.; KALVA-FILHO, C.A.; RODRIGUES, F.M.; FREIRE, A.P.; TACAO, G.Y.; DE TOLEDO, A.C.; CECILIO, M.J.; VANDERLEI, L.C.; RAMOS, D.; **Correlation between heart rate variabillity indexes and aerobic physiological variables in patients whit COPD.** *Respirology.* V. 20.p. 273-278. 2015.
- LESSA, T.B.; DE ABREU, D.K.; BERTASSOLI, B.M.; AMBRÓSIO, C.E. **Diaphragm: a vital respiratory muscle in mammals.** *Annals of Anatomy.* V. 205. p. 122-127. 2016.
- LICHTENSTEIN, D.; MÉZIÉRE, G.; BIDERMAN, P.; GEPNER, A.; BARRÉ, O. **The comet-tail artifact. An ultrasound sing of alveolar-intertitial syndrome.** *American Journal of Respiratory and Critical Care.* V. 156. p. 156-155. 1997.
- LICHTENSTEIN, D. **Basic applications of lung ultrasound in the critically ill: a besede alternative to CT and other irradiating techiques.** DOI: 10.1007/978-3-642-05328-3\_19, p.181-188. 2010.
- MACEDO, L.G.; LACERDA, E.M.; MARKMAN-FILHO, B.; LUDGREN, F.L.; LUNA, C.F. **Tendências de morbidade e mortalidade da DPOC no Brasil, de 2000 a 2016.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* V. 45. p. 1-8. 2019.
- MAISH, M.S. **The diaphragm.** *Surgical Clinics of North America.* V. 90. p.955-968. 2010.
- MAZZUCO, A.; MEDEIROS, W.M.; SOUZA, A.S.; ALENCAR, M.C.N.; NEDER, J.A.; BORGHI-SILVA, A. **Are heart rate dynamics inthe transition from rest to submaximal exercise relate d to maximal cardiorespiratory responses in COPD?** *Brazilian Journal of Physical Therapy.* V. 21. p. 251-258. 2017.
- MELO, T.; SANTONI, N.; FINKELSTEIN, B.; VEIGA, D.; NASCIMENTO, M.; ROSITO, F. **Índice de hospitalização e custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

**entre estados que padronizaram versus que não padronizaram o tiotropio – dados do mundo real.** *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* V. 10, N. 1, p. 29-35. 2018.

MINAMI, T.; MANZOOR, K., McCOLL, F.D. **Assessing Diaphragm Function in Chest Wall and Neuromuscular Diseases.** *Clinics in Chest Medicine.* V. 39. p. 335-344. 2018.

MIRAVITLLES, M. **Avaliação econômica da doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações: aplicação na américa latina.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* V. 30, N. 3, p. 274-285. 2004

MIRAVITLLES, M.; KOBLIZEK, V.; ESQUINAS, C.; MILENKOVIC, B.; BARCZYK, A.; TKACOVA, R.; SOMFAY, A.; ZYKOV, K.I; TUDORIC, N.; KOSTOV, K. **Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: the pope study.** *Respiratory Medicine.* V. 150, p. 141-148. 2019.

MOHAMMED, J.; DA SILVA, H.; VAN OOSTERWIJCK, J.; CALDERS, P. **Effect of respiratory rehabilitation techniques on the autonomic function in patients whit cronic obstructive pulmonary disease: a systematic review.** *Chronic Respiratory diseases.* V.14. p. 217-230. 2017.

MOHAMMED, J.; DEROM, E.; DE WANDELE, I.; ROMBAUT, L.; CALDERES, P. **Autonomic symptoms in patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease.** *Acta Clinica Belgica.* V. 73. p. 182-190. 2017.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício, energia, nutrição e desempenho humano.** Guanabara Koogan. 4 ed. P. 625-626. 1998.

McCOLL, F.D.; MANZOOR, K.; MINAMI, T. **Disorders of the diaphragm.** *Clinics in Chest Medicine.* V. 39. p. 345-360. 2018.

MOREIRA, G.R.; MANZANO, B.M.; GAZZOTTI, O.A.; PEREZ-PADILLA, R.; MENEZES, A.M.; JARDIM, J.R. **Chronic obstructive pulmonary disease in five latin american cities (the PLATINO study): a prevalence study.** *Lancet.* V. 366. p. 1875-81. 2005.

NASON, L.K.; WAKER, C.M.; McNEELEY, M.F. BURIVONG, W.; FLIGNER, C.L.; GODWIN,D. **Imaging of the diaphragm: anatomy and function.** *RadioGraphics.* V. 32. p. 51-70. 2012.

NETO, F.L.D.; DALCIN, P.T.R.; TEIXEIRA, C.**Lung ultrasound in critically ill patients: a new diagnostic tool.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* V. 38. p. 246-256. 2012.

NODA, Y.; SEKIGUCHI, K.; KOHARA, N.; TODA, T. **Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity.** *Muscle & Nerve.* V.53. p. 522-527. 2016.

O'DONNELL, D.E. **Ventilatory Limitations in Chronic Obstrutive Pulmonary Disease.** *Medicine &Science in Sports & Exercises.* V. 33. p. 647-655. 2001.

O'DONNELL, D.E.; LAVENEZIANA, P. **Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors.** *COPD.* Vol.4. p.225-36. 2007.

PASCHOAL, M.A.; PETRELUZZI, K.F.; GONÇALVES, N.V. **Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.** Revista Ciências Médicas. V. 11. p. 27-37. 2002.

PARRY, S.M.; EL-ANSARY D.; CARTWRIGHT, M.S.; SARWAL, A.; BERNEY, S.; KOOPMAN, R.; ANNONI, R.; PUTHUCHEARY, Z.; GORDON, I.R.; MORRIS P.E.; DENEHY, L. **Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function.** J Crit Care. V. 30 p. 1151.e9-14.2015.

PATEL, A.H.; HURST, J.R. **Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art.** Expert Review of Respiratory Medicine. V.5. p.647-662. 2011.

PAULIN, E.; YAMAGUTI, W.P.; CHAMMAS, M.C.; SHIBAO, S.; STELMACH, R.; CUKIER, A.; CARVALHO, C.R. **Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD.** Respiratory Medicine. V. 101, p. 2113-2118. 2007.

PAULIANE, V.S.; ELENA, P.; ANDRÉ, L.P.; CARLOS, R.R.; PEDRO, C. **Identificação da diminuição da mobilidade diafragmática e do espessamento diafragmático na doença pulmonar intersticial.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V. 42. p. 88-94. 2016.

PEDRINI, A.; GONCALVES, M. A. **Validity and reliability of assessing diaphragmatic mobility by area on X-rays of healthy subjects.**v. 44, n. 3, p. 220-226, 2018.

PEDROZO-PUPO, J.; CAMPO-ARIAS, A.; CEBALLOS-OSPINO, G. **Quality of life and depression in COPD patients in the Colombian Caribbean.** The Clinical Respiratory Journal, V. 15, n. 9, p. 944-948, 2021.

PEREIRA, J.S.; LEMOS, F.A.; DI NASO, F.C.; KRUGER, R.; DE OLIVEIRA, A.; KNORST, M.M.; DIAS, A.S.; **Effect of 6-minute walk test on neuromuscular properties of patients with chronic obstructive pulmonary disease.** The Clinical Respiratory Journal. V. 11. p. 812-819. 2017.

PINTO, R.C.; SILVA, I.T.; NAVACCHIA, L.Y.; GRANJA, F.M.; MARQUES, G.G.; NERY, T.C.; FERNANDE, F.L.; CUKIER, A.; STELMACH, R. **Análise exploratória de solicitações de autorização para dispensação de medicação de alto custo para portadores de DPOC: “procoloto” de São Paulo.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V. 45. p. 1-7. 2019.

PUNEKAR, Y.S.; RILEY, J.H.; LLOYD, E.; DRIESSEN, M.; SINGH, S.J. **Systematic review of the association between exercise tests and patient-reported outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Internacional Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. V. 12. p. 2487-2506. 2017.

PUTCHA, N.; DRUMMOND, M.B.; WISE, R.A.; HANSEL, N.N. **Comorbisities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes and management.** Seminars in respiratory and critical care medicine. V. 36. p. 575-591. 2015.

RABE, K.F.; WATZ, H. **Chronic obstructive pulmonary disease.** Lancet. V. 389. p. 1931-1940. 2017.

RITCHIE, A. I.; WEDZICHA, J. A. **Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.** Clinics In Chest Medicine, V. 41, n. 3, p. 421-438. 2020.

ROBERTS, H.C. **Imaging the diaphragm.** Current Opinion in Pulmonary Medicine. V.19. p. 431-450. 2009.

RODRIGUES, A.; DI MARTINO, M.; NELLESSEN, A.G.; HERNANDES, N.A.; NEDER, J.A.; PITTA, F. **Is the six-minute walk test a useful tool prescribe high-intensity exercise in patients whith chronic obstructive pulmonary disease?**Heart Lung. V. 45. p. 2-8. 2014.

ROQUE, A.L.; VALENTI, V.E.; MASSETI, T.; DA SILVA, T.D.; MONTEIRO, C.B.; OLIVEIRA, F.R.; ALMEIDA JUNIOR, A.D.; LACERDA, S.N.; PINASCO, G.C.; NASCIMENTO, V.G.; GRANJA FILHO, L.G.; ABREU, L.C.; GARNER, D.; FERREIRA, C. **Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update.** Internacional Archives of Medicine. V. 43. p. 2-8. 2014.

SAMPAIO, M.S.; VIEIRA, W.A.; BERNARDINO, I.M.; HERVAL, A.M.; FLORES-MIR, C.; PARANHOS, L.R. **Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: a systematic review and meta-analysis.** Respiratory Medicine. V. 151. p. 11-18. 2019.

SANTANA, P.V.; PRINA, E.; ALBUQUERQUE, A.L.; CARVALHO, C.R.; CARUSO,P. **Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V.42. p. 88-94. 2016.

SANTANA, P.V; ALBUQUERQUE, A.L.P. **Músculos respiratórios na DPOC: esteja atento ao diafragma.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V.44, p. 1-2. 2018.

SHEPENS, T.; GOLIGHER, E.C. **Using ultrasound to prevent diaphragm dysfunction.** ICU Management & Practice. V.18. p.258-260. 2018.

SILVA, L. C. C. **Condutas em Pneumologia.** Rio de Janeiro: Revinter, vol I, 2001.

SILVA, L. C. C. **Condutas em Pneumologia.** Rio de Janeiro: Revinter, vol II, 2001.

SILVA, G.P. MORANO, P.; VIANA, C.; MAGALHÃES, C.; PEREIRA, E. **Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil.** J Bras Pneumol. V.39, p.1-4. 2013.

SCANLAN, L. *et al.* **Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan.** 7. ed. São Paulo:Manole, 2000, 1285p.

SOARES, M.R.; PEREIRA, C.C.; **Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V.37. p. 576-583. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. V. 30 p. 1-52. 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/gold-copd-dpoc-2019/>. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Recomendações da SBPT para realização de testes de função pulmonar em época de COVID-19**, 2020. Acesso em: 21/05/2022. Avaliável: <https://sbpt.org.br/portal/espirometria-funcao-pulmonar-covid-19/>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Recomendação atualizada sobre função pulmonar e COVID-19**, 2021. Acesso em: 21/05/2022. Avaliável: <https://sbpt.org.br/portal/funcao-pulmonar-covid-19-sbpt/>

SOUZA, R.M.P.; CARDIM, A.B.; MAIA, T.O.; ROCHA, L.G.; BEZERRA, S.D.; MARINHO, P.E. **Inspiratory muscle strength, diaphragmatic mobility, and body composition in chronic obstructive pulmonary disease**. v. 24, n. 2, p. e1766, Apr 2019.

SHEIKH, K.; COXSON, H.O.; PARRAGA, G. **This is what COPD looks like**. Respiratory. V. 21. p. 224-236. 2016.

SHEPENS, T.; GOLIGHER, E.C. **Using ultrasound to prevent diaphragm dysfunction**. ICU Management & Practice. V.18. p.258-260. 2018.

SHIRAIISHI, M.; HIGASHIMOTO, Y; SUGIYA, R; MIZUSAWA, H.; TAKEDA, Y; FUJITA, S.; NISHIYAMA, O.; KUDO, S.; KIMURA, T.; CHIBA, Y. **Diaphragmatic excursion correlates with exercise capacity and dynamic hyperinflation in COPD patients**. Erj Open Research. V. 6, n. 4, p. 00589-2020. 2020.

TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. **Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use**. European Heart Journal. V. 17. p. 354-381. 1996.

TILLQUIST, M.; KUTSOGIANNIS, D. J.; WISSCHMEYER, P. E.; KUMMERLEN, C.; LEUNG, R.; STOLLERY, D.; KARVELLAS, C. J.; PREISER, J. C.; BIRD, N.; KOZAR, R.; HEYLAND, D. K. **Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness**. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, V. 38. p. 886–890. 2014.

TORRES, K.D.; CUNHA, G.M.; VALENTE, J.G. **Trends in mortality from chronic obstructive pulmonary disease in Rio de Janeiro and Porto Alegre, 1980-2014**. Epidemiologia e Serviços de Saúde. V. 27. p. 1-11. 2018.

TSILIGIANNI, G.; VAN DER MOLER, T.; MORAITAKI, D.; LOPEZ, I.; KOCKS, J.; KARAGIANNIS, K.; SIAFAKAS, N.; TZANAKIS, N. **Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ)**. BMC Pulm Med. May 20. P.12-20. 2012.

VARGAS, J. **Mechanisms to dyspnea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD**. Acta Physiologica Hungarica. V.102. p. 163-175. 2015.

VIGITEL BRASIL, **Vigilância para fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**, 2020. Acesso em 02 de abril de 2022, disponível em: <https://.gov.br>relatorio-vigitel-2020-original>.

VOLPICELLI, G.; ELBARBARY, M.; BLAIVAS, M.; LICHTENSTEIN, D.A.; MATHIS, G.; KIRKIPATRICK, A.W.; MELNIKER, L.; GARGANI, L.; NOBLE, V.E.; DEAN, A.; TSNG, J.W.; SOLDATI, G.; BAUHEMAD, B.; REISSING, A.; AGRICOLA. E.; ROUBY, J.J.; ARBELOT, C.; LITEPLO, A.; SARGSYAN, A.; SLVA, F.; HOPPMANN, R.; BREITKREUTZ, R.; SEIBEL, A.; NERI, L.; STORTI, E.; PETROVIC, T. **International liaison committee on lung ultrasound (ILC-LUS) for international consensus conference on lung ultrasound**. *Intensive Care Medicine*. V.38. p. 577-591. 2012.

WANG,C.;XU,J.;YANG,L.;ZHANG,X.;BAI,C.;KANG,J.;RAN,P.;SHEN,H.;WEN,F.; HUANG, K.; YAO, W.; SUN, T.; SHAN, G.; YANG, T.; LIN, Y.; WU, S.; ZHU, J.;WANG,R.;SHI,Z.;ZHAO,J.;YE,X.;SONG,Y.;DING,L.;YANG,T.;CHEN,Y.;GUO,Y.;XIAO,F.; LU, Y.; PENG, X.; ZHANG, B.; XIAO, D.; CHEM, C.S.; WANG, Z.; ZHANG, X.; BU, X.; ZHANG,S.;CAO,B.;DAÍ,H.;LIANG,L.;HE,J.;CHINAPULMONARYHEALTGROUP STUDY. **Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (The China Pulmonary Health study: a national cross-sectional study)**. *Lancet*. V.391. p. 1706-1717.2018.

WELLINGTON, P.S.; ELAINE, P.; JOÃO, M.S.; MARIA, C.C.; ALBERTO, C.; CELSO, R.F. **Disfunção Diafragmática e Mortalidade no paciente DPOC**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. V. 35. p. 1174-1181. 2009.

WEST, J. B. **FisiologiaRespiratóriaModerna**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1996, 178p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2021. Acesso em 02 de abril de 2022. Available: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

WHOQUOLGROUPTHEWORLDHEALTH ORGANIZATION, **quality of life assessment (WHOQOL)**: Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. V. 41(10) p.1403–1409, 1995.

OROZCO-LEVI, M. **Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation?** *European Respiratory Journal*. V. 46. p. 41-51, 2003.

OTTENHEIJM, C.A.; HEUNKS, L.M.; SIECK, G.C.; ZHANG, W.Z.; JANSEN, S.M.; DEGENS, H.; DE BOO, T.; DEKHUIJZEN, P.N. **Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med*. V.172 p. 200-205. 2005.

OTTENHEIJM, C.A.; HEUNKS, L.M; DEKHUIJZEN, R.P. **Diaphragm adaptations in patients with COPD**. *Respiratory Care*. V.9. p. 12. 2008.

YAMAGUTI, W.; SAKAMOTO, E.; PANAZZOLO; PEIXOTO, C.; CERRI, G.; ALBUQUERQUE, L. **Diaphragmatic mobility in healthy subjects during incentive spirometry with a flow-oriented device and with a volume-oriented device**. *J Bras Pneumol*. Vol.36. p.738-745. 2010.

ZHU, B.; WANG, Y.; MING, J.; CHEN, W.; ZHANG, L. **Disease burden of COPD in China: a systematic review**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. V. 13 p.1353-1364, 2018

## 6 ARTIGO 1 SUBMETIDO

Artigo Submetido para a revista The Indian Journal of Medical Research, em análise.

Dashboard (Indian Journal Of Medical Research) Sunday, May 29, 2022

0  
Manuscripts Requiring Technical Modification

0  
Manuscript In Withdrawal Request

0  
Manuscripts Requiring Revision

0  
Manuscripts In Decision

0  
Manuscripts For Proofing / Checking

0  
Incomplete Submissions

---

Submitted Manuscripts Search

Manuscript ID	Manuscript Title	Manuscript Type	Submitted On	Status	Request for withdrawal
ijmr_492_22	Use of ultrasound imaging in the assessment of diaphragmatic dysfunction in patients whit COPD: An evidence-based review	Review Article	February 24, 2022	Under Process	🚩

Items per page: 10 1 - 1 of 1 |< < > >|

### Use of ultrasound imaging in the assessment of diaphragmatic dysfunction in patients whit COPD: An evidence-based review

#### ABSTRACT

**Aims:** We reviewed the current literature about the role of ultrasound imaging in assessing diaphragmatic mobility and dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Methods:** We performed a literature search in the PubMed, LILACS, and Google Scholar databases. We included original studies (observational or experimental) investigating mobility and/or diaphragmatic dysfunction using ultrasound in adults with COPD. Review articles, editorials, case reports, letters to the editor, animal studies, other outcomes, and studies in children were excluded. The data synthesis was qualitative with tables and narrative text.

**Results:** Twenty studies were selected, including one randomized clinical trial, 12 prospective observational or cross-sectional studies, one prospective cohort study, and six case-control studies. Diaphragmatic ultrasound appears to be a useful tool for prognostic marker of outcomes in pulmonary rehabilitation and for analysis of diaphragmatic stretching and release

techniques. In patients requiring invasive or non-invasive mechanical ventilation, ultrasound seems to aid the weaning process and its success and correlate with mortality and length of hospital stay. At rest, diaphragmatic mobility in COPD patients is lower when compared to healthy individuals, whereas thickness did not show any significant differences. Mobility appears to correlate positively with disease severity and clinical factors such as PaCO<sub>2</sub>, dyspnea, and pulmonary hyperinflation.

**Conclusions:** Diaphragmatic ultrasound is a helpful tool in analyzing diaphragmatic dysfunction in COPD patients, with versatility, so that it can be used in both high complexity and outpatient units. It appears to be a good prognostic predictor and a tool for analyzing the respiratory muscle condition in these patients. However, further studies are necessary to establish the reference values and technique standards.

**Keywords:** diaphragmatic, chronic obstructive pulmonary disease, ultrasound.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by a chronic airflow obstruction associated with an inflammatory response of the lungs with systemic repercussions, mainly caused by smoking habits, generally progressive, disabling, and not fully reversible. Its main symptoms are dyspnea, cough, and/or expectoration, though some patients, especially in the early stage of the disease, can be asymptomatic [1].

We can observe respiratory muscle dysfunction in COPD, especially the diaphragm, which often presents muscle shortening and reduction of the zone of apposition, mainly due to hyperinflation caused by the disease, which reduces its contraction strength and effectiveness of the inspiratory action [2]. Diaphragmatic dysfunction in patients with COPD is disabling and is associated with mortality among these patients. The analysis of such dysfunction has been used in COPD patients. The diaphragm is not amenable to direct assessment due to its location and complex structure. The tools available for diaphragmatic dysfunction assessment are limited.

Traditionally, radiographic assessment measures, such as fluoroscopy, are the main methods used for diaphragmatic mobility assessment [3].

A method currently being used is the diaphragmatic ultrasound, with which it is possible to analyze diaphragmatic mobility, thickness, and excursion velocity. Both factors seem to correlate with lung volume and the severity and progression of the disease [4-6]. Diaphragmatic ultrasound has advantages over other methods of diaphragmatic analysis, such as chest radiographs, fluoroscopy, or tomography. It does not require radiation, is low-cost, non-invasive, and, most importantly, can be performed immediately at the bedside, integrated with the physical examination results and clinical impression, with real-time dynamic muscle analysis [7].

This technique can be used in many different contexts, whether in the ambulatory setting, for laboratory pulmonary function testing, hospital settings, or intensive care, and appears to be helpful in the objective assessment of pulmonary function and neuromuscular disorders [8]. Although the diaphragmatic motion has frequently been studied by ultrasound, reference values for diaphragmatic mobility are not well established yet [9]. Thus, we reviewed the existing literature about the role of ultrasound imaging when assessing diaphragmatic mobility and dysfunction in COPD patients.

## **METHODS**

We conducted a literature review using a systematic approach to search and select primary studies and to synthesize the data. The literature search was performed in PubMed, LILACS, and Google Scholar databases, without date and language restrictions. The search strategy used was ("DiaphragmaticMobility" OR "diaphragmaticDysfunction") AND (ultrasound OR ultrasonography). The PubMed search was performed in July 2021, and the LILACS and Google Scholar searches were performed in September 2021. We selected original studies (observational or experimental) that investigate diaphragmatic mobility and/or dysfunction using ultrasound in adults with COPD. Review articles, editorials, case reports, letters to the editor,

animal studies, other outcomes, and studies in children were excluded. Three investigators performed the study selection and data extraction.

The extracted data included first author's name, year of publication, study location, study design, population size, ultrasound technique used to measure diaphragmatic function (B-mode and/or M-mode, equipment used, probe type, body area assessed, measurements taken), and main results.

The data synthesis was qualitative, with tables and narrative text, since meta-analysis is not applicable due to the high heterogeneity among the selected studies regarding design and outcomes.

## **RESULTS**

Out of the 1,373 articles identified in the databases, we selected 20 studies for this review, including one randomized clinical trial, 12 prospective observational or cross-sectional studies, one prospective cohort study, and six case-control studies (**Figure I**).

Two studies were conducted in patients undergoing a Cardiopulmonary Rehabilitation program [10-13], and one study evaluated diaphragmatic mobility (DM) after diaphragmatic stretching and release techniques [8]. Diaphragmatic ultrasound appears to be a helpful prognostic marker of outcomes in both pulmonary rehabilitation and for analysis of diaphragmatic stretching and release techniques (**Table I**).

Seven studies have reported the use of diaphragmatic ultrasound, for analysis of diaphragmatic dysfunction, in critically ill COPD patients requiring mechanical ventilation and with disease exacerbation [2,14-22]. In such cases, they used diaphragmatic ultrasound to predict the success and/or failure of mechanical ventilation or noninvasive ventilation weaning. It was also possible to use it as an index of respiratory effort in mechanically ventilated patients.

Measures of diaphragmatic thickening and mobility were frequently correlated with increased mortality and length of intensive care unit, stay in these COPD patients. The summary of the results is described in **Table II**.

Six studies evaluated diaphragmatic mobility at rest; one of them performed the analysis of interobserver (between two observers) measurements [10-13,23,24], diaphragmatic thickness, and or thickening ratio was analyzed by four studies [25-28]. At rest, no difference was observed in interobserver measurements; no difference was observed between sitting or lying positions [10,13]. The diaphragmatic mobility of COPD patients seems lower when compared to healthy individuals and appears to correlate positively with disease severity and clinical factors such as PaCO<sub>2</sub>, dyspnea, and lung hyperinflation [23,10, 11, 22]. In three studies, no difference was observed in diaphragmatic thickness between COPD patients and healthy individuals [25-26, 28]. There was also no correlation with disease severity, the number of exacerbations, dyspnea, gender, age, or BMI [10-11, 22-23]. One study observed less diaphragmatic thickness in COPD patients when compared to healthy individuals, but there was no correlation between diaphragmatic measurements and FEV1 [27] as shown in **Table III**.

## **DISCUSSION**

Diaphragmatic dysfunction is characterized by partial or total loss of diaphragmatic contractibility; such dysfunction, associated with pulmonary pathological processes, can cause dyspnea, decreased physical and ventilatory capacity in COPD patients, and even evolve, in more severe cases, to respiratory failure in these patients [3,23,29]. Diaphragmatic measurements such as mobility, thickness, thickening ratio, among others, can help identify and analyze this dysfunction.

FEV1, often used as the main parameter to establish the severity and progression of the disease, has been positively correlated with these measurements [11]. Pulmonary hyperinflation, airflow obstruction, and low ventilatory capacity in COPD patients seem to interfere with diaphragm mobility. Thus, the decrease in diaphragmatic mobility, its dysfunction, correlates positively with disease progression and severity [10,11].

With this systematic review, we can observe that the diaphragmatic ultrasound analysis in COPD patients is very versatile. It can be used in the follow-up of mechanically ventilated

patients to monitor disease course or to predict weaning from MV; in the analysis of NIV tolerance and success; in outpatient clinics following the results of pulmonary rehabilitation processes; in diaphragmatic dysfunction analysis, present in the natural course of the disease; as well as in the follow-up and prognosis, by checking diaphragmatic thickness, thickening ratio, excursion time and mobility.

However, although diaphragmatic mobility measurements by ultrasound have proven to be a method of easy reproducibility and applicability, reference values in healthy individuals and methodology of applicability often differ in the literature [10,12,13]. Generally speaking, diaphragmatic mobility analysis is performed with a 3.5 Mhz curvilinear probe, the diaphragm is identified in B-mode, and then the diaphragmatic excursion measurement is best displayed in M-mode [12,23,24]. The mobility is usually observed in the patient's right thorax but can be performed bilaterally [10,14,19]. Spontaneous breathing in COPD patients has a 19-30 mm diaphragmatic mobility variability at rest [10-13], whereas, in deep inspiration, diaphragmatic mobility is around 27-69 mm [12,24,30]. Some studies have shown that the diaphragmatic mobility of COPD patients in spontaneous breathing is significantly lower when compared to control (healthy) patients [12,23,27].

Pulmonary rehabilitation programs appear to promote improvement in diaphragmatic dysfunction; patients undergoing these programs showed increased diaphragmatic mobility and thickness, even in more advanced cases of the disease [12,30]. Similarly, a study that performed stimulation techniques to improve diaphragmatic mobility through muscle stretching and release showed increased mobility in all assessed areas [19]. Diaphragmatic thickness and thickening fraction appear to estimate the inspiratory muscle workload, in COPD patients under spontaneous breathing, presents divergences in analyzing diaphragmatic dysfunction, no significant differences were observed in COPD patients and healthy patients regarding thickness measurements, as well as between different levels of disease severity, age, gender or BMI [26,28]. On the other hand, the studies have small sample sizes and different methods. In

general, the analysis is performed with the linear probe and B-mode ultrasound; values of thickening fraction  $<20\%$  and thickness  $<2.0$  mm seem to present a worse prognosis [14,27]. Thickness and thickening ratio seem best related to the prognosis of mechanically ventilated COPD patients. Diaphragmatic dysfunction in these patients has been shown as a good predictor of MV failure, aid in weaning these patients, predictor of mortality, and length of hospital stay [14,21]. Likewise, lower diaphragmatic mobility was associated with failure to wean from MV, and diaphragmatic measurements performed with ultrasound seem better than predictors commonly used in these services, such as the rapid shallow breathing index, for ventilation weaning [24,30]. The need for tracheostomy can also be evaluated through diaphragmatic ultrasonography. Patients with diaphragmatic dysfunction present a higher risk of remaining on mechanical ventilation ( $p= 0.03$ ) and thus a higher probability of requiring tracheostomy ( $p=0.04$ ) [14]. Thus, measurements of diaphragmatic mobility appear to be a useful predictor of lung function and respiratory strength, thereby aiding in predicating the prognosis of COPD patients.

## **LIMITATIONS**

The review showed methodological limitations; most studies have relatively small and heterogeneous populations. Despite the good reproducibility of the method, most studies lack more detailed descriptions of the regions and analysis techniques and equipment used, patient position, unilateral or bilateral analysis of the diaphragm. The mobility, thickness and thickening fraction values diverge in different studies, thus requiring additional analyses of diaphragmatic dysfunction by ultrasound to determine reference values in this population.

## **CONCLUSIONS**

Ultrasound is a helpful tool in analyzing diaphragmatic dysfunction in COPD patients, with versatility, so that it can be used in both high complexity and outpatient units. It appears to be a good prognostic predictor and a tool for analyzing the respiratory muscle condition in these

patients. However, further studies are necessary to establish the reference values and technique standards.

Conflicts of interest: none.

Funding: none.

## REFERÊNCIAS

1. López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Arch. Bronconeumol.* 2020;56(2):65–7.
2. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? *European Respiratory Journal Suppl.* 2003; 22.
3. Minami T, Manzoor K, McCool FD. Assessing Diaphragm Function in Chest Wall and Neuromuscular Diseases. *Clinics in Chest Medicine.* 2018; 39: 335-344.
4. Kumar S, Chandra S. Ultrasound assessment of the diaphragm in patients With COPD. *American College of Chest Physicians.* 2014; 146: 146.
5. Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: The utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol.* 2016; 42(2): 88-94.
6. Eryüksel E, Cimşit C, Bekir M, Cimsit Ç, Karakurt S. Diaphragmatic thickness fraction in subjects at high-risk for COPD exacerbations. *Respir Care.* 2017;62(12):1565-1570.
7. Neto FLD, Dalcin P de TR, Teixeira C, Beltrami FG. Ultrassom pulmonar em pacientes críticos: Uma nova ferramenta diagnóstica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2012; 38: 246-256.
8. Noda Y, Sekiguchi K, Kohara N, Kanda F, Toda T. Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity. *Muscle & Nerve.* 2016; 53(4): 522-527.
9. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest.* 2009; 135(2): 391-400.
10. Scheibe N, Sosnowski N, Pinkhasik A, Vonderbank S, Bastian A. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients. *Int J COPD.* 2010; 10(1): 1925-1930.
11. Kang HW, Kim TO, Lee BR, Yu JY, Chi SY, Ban HJ, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(9): 1209-1213.
12. Corbellini C, Boussuges A, Villafañe JH, Zocchi L. Diaphragmatic mobility loss in subjects with moderate to very severe COPD may improve after in-patient pulmonary rehabilitation. *Respir Care.* 2018 Oct 1; 63(10): 1271-1280.
13. Elkabany Y, Ezz-Elarab A, Adawy Z, Sobh E. The interoperator agreement and reliability of measurement of diaphragmatic movement by ultrasonography in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*. 2019; 3(3): 709.
14. Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, Fantini R, Fontana M, Tabbi L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2018; 22(1).
  15. Abbas A, Embarak S, Walaa M, Lutfy SM. Role of diaphragmatic rapid shallow breathing index in predicting weaning outcome in patients with acute exacerbation of COPD. *Int J COPD*. 2018; 13: 1655-1661.
  16. Zhang X, Yuan J, Zhan Y, Wu J, Liu B, Zhang P, et al. Evaluation of diaphragm ultrasound in predicting extubation outcome in mechanically ventilated patients with COPD. *Ir J Med Sci*. 2020;189(2):661-668.
  17. Antenora F, Fantini R, Iattoni A, Castaniere I, Sdanganelli A, Livrieri F, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of COPD: A pilot study. *Respirology*. 2017; 22(2): 338-344.
  18. Ahmed Abo-Alyzeid H, Hassan Elbana Ibrahim I, Gouda Ibrahim Yousif W. Role of Assessment of The Diaphragm by Ultrasound During Weaning from Mechanical Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2019; 76.
  19. Nair A, Alaparathi GK, Krishnan S, Rai S, Anand R, Acharya V, et al. Comparison of Diaphragmatic Stretch Technique and Manual Diaphragm Release Technique on Diaphragmatic Excursion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *Pulm Med*. 2019.
  20. Lim SY, Lim G, Lee YJ, Cho YJ, Park JS, Yoon H Il, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Int J COPD*. 2019; 14: 2479-2484.
  21. Fayed AM, Barakat MS, Zakaria EM. Diaphragmatic dysfunction evaluation using ultrasonography as a predictor of weaning for patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease from mechanical v. *Journal Med Sci e Clin Res*. [Online] 2016;04(06):10950-10956. Available from: <http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v4i6.44>
  22. Corbellini C, Boussuges A, Don F, Gnocchi C, Zocchi L. M-Mode Ultrasonography Is a Useful Tool to Identify Diaphragmatic Mobility Impairment in COPD Subjects. *Resp Care Suppl*. 2018; 63 (10): 10-12.
  23. Paulin E, Yamaguti WPS, Chammas MC, Shibao S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007; 101(10): 2113-2118.
  24. Qutb S, Elsayy S, Sobh E, Oraby S. Assessment of M-mode index of obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*. 2020; 4(2): 251.
  25. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014; 146(3): 680-685.
  26. Ogan N, Aydemir Y, Evrin T, Ataç GK, Baha A, Katipoğlu B, et al. Diaphragmatic

- thickness in chronic obstructive lung disease and relationship with clinical severity parameters. *Turkish J Med Sci.* 2019; 49(4): 1073-1078.
27. Ramachandran P, Devaraj U, Patrick B, Saxena D, Venkatnarayan K, Louis V, et al. Ultrasonographic assessment of skeletal muscle mass and diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Lung India.* 2020; 37(3): 220–226.
  28. Cimsit C, Bekir M, Karakurt S, Eryuksel E. KOAH'ta diyafragm kalınlığının ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *Marmara Med J.* 2016; 29(1): 8-13.
  29. McCool FD, Manzoor K, Minami T. Disorders of the Diaphragm. *Clin Chest Med.* 2018; 39(2): 345-360.
  30. Crimi C, Heffler E, Augelletti T, Campisi R, Noto A, Vancheri C, et al. Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Int J COPD.* 2018; 13: 3131-3139.

Table I – Diaphragmatic mobility/diaphragmatic dysfunction in cardiopulmonary rehabilitation

ID,Year, Country	Desing e N	Methods	Main Results
1- Crimi, 2018, Italy.	Prospective Observational Study  COPD (N=25) pre and post12 weeks of rehabilitation program (RP)	Ultrasound Sonoscape A6 e Logic Book GE, curved probe 2 a 6 and linear probe 6 a 15 MHz.  Diaphragmatic Mobility (DM) M-mode and Diaphragmatic Thickness (DE) B-mode.	DM (median and 25° a 75° percentiles) pre and post RP: Tidal volume (TV): 23 mm (16-17) vs. 27 mm (22-31), p<0.001. Deep inspiration (DI): 36 mm (25-53) vs. 50 mm (35-58), p<0.001.  DE (median and 25° a 75° percentiles) pre and post RP: TV: 5 mm (3-6) vs. 4mm (3-4), p= 0.001. DI: 4 mm (3-5) vs. 3 mm (3-4), p= 0.027.
2- Corbellini, 2018, Italy.	Prospective Observational Study  COPD moderate and severe that completed the pulmonary rehabilitation-PR (N=30) Healthy person (N=16)	Ultrasound CX 50 portable, M-mode (no probe were mentioned).  DM	DM (mean ± standard deviation) at COPD group: Resting breathing (RB): 2.09 ± 0.8cm DI: 4.75 ± 1.78cm  DM (mean ± standard deviation) at healthy group: RB 1.27 ± 0.3 cm DI: 6.93 ± 1.15 cm  There was an increase in DM in deep inspiration after PR in COPD patients (pre-PR 4.58 ± 1.83 cm vs post-PR 5.45 ± 1.56 cm), p=0.05.  In COPD group, there was no difference between DM at resting breathing after RP (p= 0.4).
3- Nair, 2019, India.	Randomized Crossover Trial  COPD (n=20)  Group A (n=10) diaphragmatic stretching  Group B (n=10) diaphragmatic release technique	Ultrasound (neither model and probe type were mentioned) B-mode.  DM at the clavicular midline and at the right and left axillary midline	Diaphragmatic stretching technique:  Clavicular midline: there was an increase in DM in both sides (p<0,005)  Axillary midline: there was an increase at DM in the right side (p=0,003). There was no difference at the left side (p=0,31).  Diaphragmatic release technique: Clavicular midline: there was an increase in DM in both sides (p =0,002)

			Axillary midline: there was an increase at DM in both sides ( $p < 0,001$ )
--	--	--	---

COPD- Chronic Obstructive Pulmonary Disease, PR – Pulmonary rehabilitation, DM- diaphragmatic mobility, DE- Diaphragmatic thickness, DI – Deep inspiration, TV- Tidal volume, RB – Resting breathing.
--

Table II- Diaphragmatic mobility/diaphragmatic dysfunction and Mechanical Ventilation

ID,Year, Country	Desing e N	Methods	Main Results
1- Marchioni,2018, Italy.	Cross-sectional study Exacerbated COPD (N=75) requiring mechanical ventilation (MV)	Ultrasound GE Vivid 7, GE Healthcare, Little Chalfont, UK, B-mode, linear probe 7-12 MHz.  Diaphragm Thickening Fraction (DTF)  Diaphragmatic dysfunction (DD) was defined as a thickening ratio (RT) <20%.	Patients identified as DD on ultrasound had a higher risk of IMV failure (RR 4.4; p < 0.001).  DD analysis proved to be a good predictor of NIV failure (p<0.0001), ICU mortality (p=0.007), hospital admission mortality (p=0.02), mortality within 90 days (p=0.04), need for tracheostomy (p=0.04), more days of MV (p=0.03) and more time in hospital (p=0.0012).
2- Abbas, 2018, Egypt.	Observational Study  COPD at MV ready for weaning (N=50)	Ultrasound SonoScape SSI-4000, SonoScape Medical Corp., Guangdong, China. M mode.  DM as weaning criterion  DD was defined as DM< 10mm.	DM (mean ± standard deviation) <ul style="list-style-type: none"> <li>● all patients: 14.66 ± 4.01mm</li> <li>● successful weaning: 16.57 ± 2.4mm</li> <li>● weaning failure: 9.23 ± 2.42mm</li> </ul> The DM measure (ROC 0.97 p=0.001) is superior to the rapid shallow breathing index (RSRI) (ROC 0.67 p=0.06) as a weaning criterion in patients with exacerbated COPD.
3- Zhang, 2020, China.	Prospective Observational Study COPD at MV (N=37)	Ultrasound (no model mentioned), curved probe 2-5MHz.  DM during spontaneous breathing test (EBT) at 0, 5 and 30 minutes.	A cut-off value of DM >1.72 cm and ΔDM 30–5min > 0.6 cm were associated with a succeed extubation. Sensibility = 76% and 84%; and specificity= 76% and 83.3%, respectively.
4- Anterona, 2017, Italy.	Pilot Study  Prospective Observational Cohort Exacerbated COPD (N=41)	Ultrasound GE vivid 7, B mode, linear probe 7-12Mhz.  DD defined as DTF < 20%.	Patients that failed at NIV weaning had DD (p < 0.001 e R <sup>2</sup> = 0.27).  DD is associated with higher ICU permanency (p=0.02, R <sup>2</sup> = 0.13); long MV (P = 0.023, R <sup>2</sup> = 0.15); and tracheostomy need (p = 0.006, R <sup>2</sup> = 0.20).
5- Fayed, 2016, Egypt.	Prospective Observational Exacerbated COPD at MV (N= 60)	Ultrasound DP-3300, Shenzhen mindray, curved probe 3.5 -5Mhz, B-mode and M- mode.  DM DD was defined as DM < 1 cm	DD group: Longer weaning time from MV [96h (84-120) vs 36h (24-48), p<0.001]. Longer MV time [192h (168-204) vs 72 (72-72), p<0.001]. More days in the ICU [10.0 days (9-13) vs 5.0 (4-5), p<0.001]. More days of hospital stay [12.0 days (12-15.5) vs 6.0 (5-6), p<0.001].

6- Abo-Alyzeid, 2019, Egypt.	Prospective Observational COPD ready for MV weaning (N=104)	No ultrasound or probe were mentioned. M mode.  DM, DTF  Evaluation of two predictor indices Diaphragmatic rapid and shallow breathing index (D-RSBI=RR/diaphragmatic displacement) Rapid and shallow breathing index (RSBI=RR / tidal volume)  Group A = successful weaning Group B= weaning failure	DM (mean ± standard deviation): group A: 23.1 ± 4.2 mm vs. group B: 16.0 ± 5.4 mm (p<0,001)  DTF (mean ± standard deviation): group A: 23.2 ± 3.9 % vs group B: 17.4 ± 6.4 % (p<0,001)  RSBI <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensibility: 77,8%</li> <li>● Specificity: 70,9%</li> </ul> D-RSBI <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensibility: 83,3%</li> <li>● Specificity: 90,7%</li> </ul> D-RSBI is more sensitive and specific than RSBI for predicting weaning failure (p< 0.001).
7- Lim, 2019, South Korea.	Prospective Observational COPD at acute exacerbation, men (N=10)	Ultrasound Logic E, GE, Linear probe 4-10 MHz.  DM e DTF  Measurements taken 72 hours after exacerbation (beginning) and after symptoms recovery.	DTF was higher after symptoms recovery: 80.1 ± 104.9 vs 159.5 ± 224mm. p=0.01.  There was no difference between DM at the beginning of the exacerbation and after symptoms recovery (22 ± 6mm vs 23 ± 12 mm; p = 0.75)  There was a strong correlation between DTF in the steady state and the predicted value of baseline FEV1% (r = 0.89, p = 0.017). There was no correlation between DTF and time to exacerbation.

COPD- Chronic Obstructive Pulmonary Disease, DM- diaphragmatic mobility, DTF- Diaphragm Thickening Fraction, DD- Diaphragmatic dysfunction, RT- thickening ratio, IMV – invasive mechanical ventilation, NIV- non invasive ventilation, ICU- intensive care unit, MV- mechanical ventilation, RSRI- rapid shallow breathing index, EBT- spontaneous breathing test, D-RSRI - Diaphragmatic rapid and shallow breathing index.

Table III - Diaphragmatic mobility/diaphragmatic dysfunction and Disease Severity

ID, Year, Country	Design e N	Methods	Main Results
1-Scheibeet, 2015, Germany.	Case control  CPOD (N=60) GOLD II – N=20 GOLD III – N=20 GOLD IV – N=20  healthy persons (N=20)	Ultrasound Sono MR, EUB-7500 HV, curved probe 3.5MHz.  DM sitting and lying position.	DM sitting and lying position:  GOLD II 43mm e 46 mm GOLD III 30 mm e 37mm GOLD IV 25mm e 31mm Controle 65mm e 68mm  Strong correlation between the measurements of the two methods sitting and lying down $r=0.85$ . Strong correlation of DM and FEV1 $r=0.83$ .
2- Kang, 2011, Korea.	Prospective Observational Study  COPD ATS (N=37)	Ultrasound ALOKA KEC-620, B-mode, curved probe 3,5 MHz.  DM, lying position.	DM (mean $\pm$ standard deviation): $19.8 \pm 7.5$ mm.  DM correlated with airway obstruction (FEV1, $r = 0.415$ , $p = 0.011$ ); pulmonary hyperinflation (RV $r=0.501$ $p=0.02$ ; CPT $r= -0.28$ $p= 0.03$ ).  Negative correlation with PaCO2 $r= -0.028$ $p= 0.03$ .
3- Paulin, 2007, Brazil.	Case control  CPOD ATS (N=54) healthy persons (N=20)	Ultrasound LOGIC 500 GE, GE Medical Systems Milwaukee, WI Modo B, curved probe 3,5 MHz.	COPD patients had lower MD than controls (mean $\pm$ standard deviation) ( $36.27 \pm 10.96$ mm vs. $46.33 \pm 9.46$ mm, $p<0.05$ ).  DM showed a linear correlation with the distance covered in the 6MWT ( $r =$

		DM, lying position.	0.38; $p = 0.005$ ) and a negative correlation with dyspnea (modified Borg scale) ( $r = 0.36$ ; $p = 0.007$ ).
4- Corbellini, 2018, Italy.	Prospective Observational Study  COPD GOLD (N= 46) healthy persons (N=16)	Ultrasound M-mode, Philips CX50, curved probe.  DM between Resting Breathing and Deep Inspiration (DI).	DM (mean $\pm$ standard deviation) at rest breathing: $1.27 \pm 0.3$ cm in healthy subjects vs $2.09 \pm 0.8$ in COPD.  DM (mean $\pm$ standard deviation) in deep inspiration: $6.93 \pm 1.15$ cm healthy and $4.75 \pm 1.58$ cm COPD.  There was a difference in DM at rest in the subgroups of COPD vs in the subgroups: GOLD 2 ( $p < 0.01$ ), GOLD 3 ( $p = 0.02$ ), GOLD 4 ( $p < 0.01$ ). In IP GOLD 2 ( $p = 0.05$ ), GOLD 3 ( $p < 0.01$ ) and GOLD 4 ( $p = 0.02$ ).  Rest DM and PI correlated with FEV1 ( $r = -0.74$ )
5- Elkabany, 2020. Egypt.	Cross-sectional study CPOD GOLD (N= 50)	Ultrasound Sonoscape A8 Medical Systems, Shenzhen, China, curved probe 3-5 MHz, B and M-mode.  DM, lying position.	There was no difference in the means of measurements made by the operators ( $p = 0.330$ ).  DM (mean $\pm$ standard deviation) at rest operator 1 $2.82 \pm 1.08$ vs $2.81 \pm 1.07$ operator 2, $p = 0.28$ . MD during operator 1 sniffing test $4.58 \pm 1.16$ vs $4.59 \pm 1.15$ $p = 0.21$ . MD in deep inspiration operator 1 $3.19 \pm 0.94$ vs $3.25 \pm 0.99$ operator 2 $p = 0.33$ .
6- Qutb, 2020. Egypt.	Case control  COPD GOLD (N=100) healthy persons (N=100)	Ultrasound SSI6000 Sonoscape, curved transducer 3,5MHz, B and M-mode.  DM, semi reclining position.	DM (mean $\pm$ standard deviation) at maximum expiration: $4.82 \pm 1.55$ cm (cases)/ $5.72 \pm 1.57$ cm (controls), $p < 0.001$ .  DM in forced expiration in 1s: $4.27 \pm 1.49$ cm (cases) / $5.36 \pm 1.67$ cm (controls) $p < 0.001$ .

		M-mode index of obstruction (MIO)= DM at 1s/end-expiration DM.	Lower MIO in COPD ( $88.46 \pm 9.92$ vs $93.37 \pm 11.15$ , $p = 0.001$ ). Positive correlation with FEV1/FVC $p=0.007$ .
7- Baria, 2014, USA.	Case control COPD ATS (N=50) healthy persons (N=150)	Ultrasound Logiq E, GE, linear probe 8 a 13 MHz. Thickness of the diaphragm (DE) and Thickening Ratio. Lying position.	There was no significant difference in diaphragmatic thickness or thickness ratio within or between the COPD or healthy control groups, with the exception of the subgroup with a severe entrapment (residual volume >200%), without which the thickness ratio was higher at left ( $p = 0.02$ ), compared with the control group or with the entire COPD group.
8 -Ogan, 2019, Turkey.	Case control  COPD GOLD (n=34) healthy persons (n=34)	Ultrasound Voluson General Electric Image, linear probe (does not mention MHz and mode).  DE during tidal volume and maximal inspiration. Lying position.	There was no correlation between the DE of COPD patients and the control group, both in resting ( $p=0.64$ ) and deep breathing ( $p=0.90$ ).  There was no significant difference between DE and disease severity ( $p=0.41$ ) number of exacerbations ( $p=0.88$ ) and modified Medical Research Council (mMRC) ( $p=0.66$ ).
9- Cimsit, 2016, Turkey.	Cross-sectional study COPD (N=53)	Ultrasound Logiq E9, GE Healthcare, linear probe 9-15 MHz, B-mode.  DE, lying position.	There was no difference in DE in relation to sex, age and BMI ( $p>0.05$ ).  There was a moderate correlation between DE and FEV1 in patients with mild COPD ( $r = 0.62$ , $p = 0.017$ ).  There was no statistically significant difference in DE between GOLD A, B and C patients.
10- Ramachandran, 2020, India.	Case control  COPD (N=20) healthy persons (N= 18)	Ultrasound Sonosite S-ICU, linear probe, 8-16 MHz and curved probe 3,5 MHz B and M-mode. DM, reclining 45°. DE	DM (mean $\pm$ standard deviation) in COPD vs control ( $5.35 \pm 2.8$ cm vs. $7 \pm 2.6$ cm) $p>0.05$ . DE (mean $\pm$ standard deviation) COPD had less diaphragmatic thickness than controls ( $1.8 \pm 0.5$ mm vs. $2.2 \pm 0.6$ mm; $p = 0.005$ ). There was no correlation between FEV1 and diaphragmatic measurements ( $p=0.2$ ).

COPD- Chronic Obstructive Pulmonary Disease, PR – Pulmonary rehabilitation, DM- diaphragmatic mobility, DE- Diaphragmatic thickness, DI – Deep inspiration, TV- Tidal volume, RB – Resting breathing, GOLD -Global Initiative For Chronic Obstructive *Pulmonary* Disease, FEV1- first second of forced expiration, ATS- American Thoracic Society, CPT - total lung capacity, RV – residual volume.

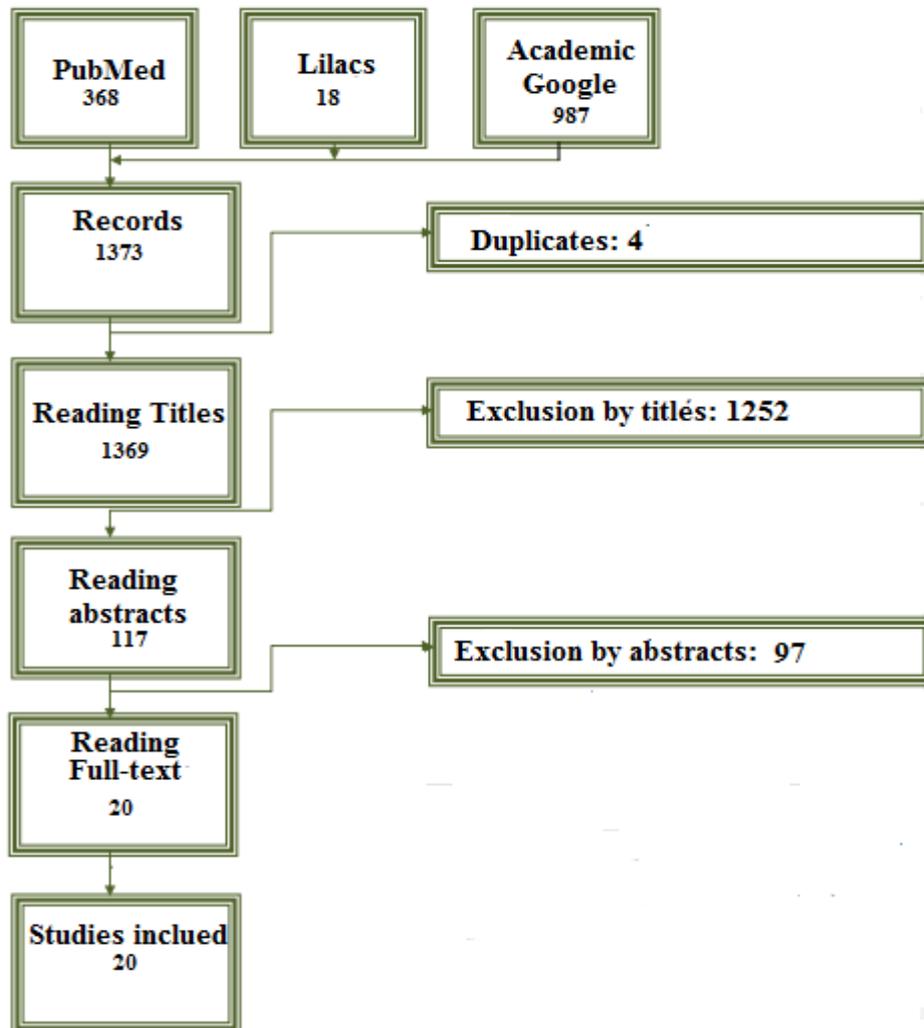


Figure I – Select Studies.

## 7 ARTIGO 2 PRONTO

### Mobilidade Diafragmática, gravidade da doença e tolerância ao esforço na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

#### RESUMO:

A obstrução ao fluxo aéreo no paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa o principal fator incapacitante, de forma progressiva e irreversível. A disfunção muscular respiratória se correlaciona com a mortalidade e morbidade da doença e diminui a tolerância aos esforços e qualidade de vida dos pacientes. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a mobilidade diafragmática, gravidade da doença e tolerância ao esforço nos pacientes com DPOC. Trata-se de um estudo transversal, de base hospitalar, realizado entre março e novembro de 2021. Foram incluídos no estudo pacientes clinicamente estáveis, com diagnóstico de DPOC de acordo com as diretrizes GOLD 2019, em diferentes estágios de gravidade da doença (leve, moderada e grave/muito grave). Foram excluídos os pacientes que apresentaram exacerbação da doença durante o estudo ou nos dois últimos meses que antecedem o mesmo, incapaz de realizar qualquer uma das avaliações do estudo por falta de compreensão ou colaboração e que apresentaram intercorrências clínicas de natureza cardiorrespiratória e/ou musculoesquelética, durante as avaliações. A principal variável foi a mobilidade diafragmática medida por ultrassonografia, transdutor curvilíneo 1-5 Mhz, em decúbito dorsal a 45°, a medida foi realizada no modo M, pelo deslocamento craniocaudal em cm. O teste de caminhada dos 6 minutos (TC6) foi realizado conforme as diretrizes sugeridas pela American Thoracic Society. O COPD Assessment Test (CAT) e a escala de Borg modificada foram utilizados para avaliar a qualidade de vida e o grau de dispneia do paciente, respectivamente. Foram incluídos 66 pacientes sendo classificados em 3 grupos DPOC leve (n=16) DPOC moderado (n=30) e DPOC grave/muito grave (n=20). A média de idade dos pacientes foram  $63,7 \pm 9,4$  anos, 53% do sexo feminino, o IMC médio foi  $27,6 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>. A mobilidade diafragmática não se correlacionou com a distância percorrida no TC6 (p=0,8), os escores de CAT (p=0,2) e gravidade da doença (p=0,9). Também não se correlacionou com outras variáveis clínicas e funcionais (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio (SPO<sub>2</sub>) e escores do Borg). Em nosso estudo, as medidas de mobilidade diafragmática parecem incapazes de identificar a gravidade da doença e se correlacionar com variáveis que podem prever o risco de piora dos sintomas e exacerbação da doença.

Palavras chaves: DPOC, diafragma, ultrassom, tolerância ao exercício.

## INTRODUÇÃO:

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa atualmente uma das principais causas de morbidade e mortalidade, prevenível e tratável, causada principalmente pela obstrução ao fluxo aéreo (1). Essa obstrução ao fluxo aéreo está associada à inflação crônica pulmonar que representa o principal fator incapacitante desses pacientes, ela se apresenta de forma irreversível e progride sem medidas de tratamento efetivas (2). A obstrução ao fluxo e a inflamação crônica, também podem causar disfunções dos músculos respiratórios, principalmente do músculo diafragma, em decorrência da hiperinsuflação, característica desta doença (3). A disfunção muscular respiratória, por sua vez, diminui a força da contração muscular, altera a efetividade da ação inspiratória e do volume pulmonar, podendo se correlacionar com a gravidade e mortalidade da doença (4,5).

À medida que a doença avança, a dispneia e a diminuição da tolerância ao esforço, são os principais fatores incapacitantes, contribuindo para diminuição da qualidade de vida destes pacientes (6,7). O monitoramento adequado do diagnóstico e o avanço da doença são importantes para o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Atualmente a classificação desses pacientes é realizada com base nos critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), porém, em alguns casos, essa classificação parece não refletir a real condição dos pacientes, pois, pacientes com a mesma classificação podem apresentar desfechos diferentes (8,9).

As disfunções diafragmáticas parecem estar relacionadas a reduzida tolerância ao esforço e a piora da qualidade de vida dos pacientes DPOC, porém, o número de estudos sobre o papel da avaliação da mobilidade diafragmática em pacientes DPOC, ainda é limitado, e com resultados conflitantes com relação a medidas de referência e metodologia de estudo(10–12). Assim o objetivo do presente estudo foi avaliar a mobilidade diafragmática, a gravidade da doença e a tolerância ao esforço em pacientes com DPOC, e correlacionar com demais variáveis clínicas e funcionais desses pacientes.

## MÉTODOS

### Métodos

Trata-se de um estudo transversal, de base hospitalar, em pacientes com diagnóstico de DPOC em acompanhamento no Ambulatório de Especialidades (Pneumologia) do Hospital

Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, as coletas ocorreram entremarço de 2021 e dezembro de 2021. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande (CEP-FURG) sob o número 33562120.0.0000.5324 e a Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) EBSEH FURG. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

### Participantes

Participaram do estudo todos os pacientes com DPOC em diferentes estágios de gravidade da doença, atendidos durante o estudo. O diagnóstico de DPOC foi baseado nos critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)- 2019 (13). A gravidade da DPOC foi classificada, segundo os critérios GOLD, em três categorias: leve, moderada e grave/muito grave.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentavam exacerbação da doença durante o estudo ou nos dois últimos meses que antecedem o mesmo, incapaz de realizar qualquer uma das avaliações do estudo por falta de compreensão ou colaboração e que apresentarem intercorrências clínicas de natureza cardiorrespiratória e/ou musculoesquelética durante as avaliações. Durante o período de estudo, nenhum paciente apresentou intercorrências durante os testes e foram excluídos baseados nesses critérios.

### Teste de Função Pulmonar

Devido o advento da pandemia covid-19 e as recomendações de biossegurança, os testes de espirometria não foram realizados. Os parâmetros espirométricos (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1, capacidade vital forçada - CVF e índice de Tiffeneau - VEF1/CVF) foram coletados dos prontuários dos pacientes, os pacientes apresentavam exames dos anos de 2018 a 2020.

Também foram coletadas, por revisão dos prontuários, as seguintes informações: dados demográficos, hábito de fumo, doenças associadas e gravidade da doença (leve, moderada, grave/muito grave).

### COPD Assessment Test (CAT)

Antes da realização dos testes de mobilidade diafragmática e tolerância ao esforço, os pacientes preencheram o questionário CAT. Os pacientes foram orientados em como completar a escala e receberam ajuda no preenchimento do questionário. A pontuação total do CAT foi calculada para cada participante, somando os pontos de cada variável: tosse, secreção, dor no

peito, falta de ar, limitação das atividades em casa, sono, confiança e disposição, com escore de 0 a 40 pontos, sendo que escores maiores representam pior qualidade de vida.

#### Mobilidade diafragmática

Para a avaliação da mobilidade diafragmática foi utilizado um Ultrassom Philips DX50 com transdutor curvilíneo de 1-5 MHz. As avaliações foram realizadas pelo mesmo avaliador qualificado. Com o paciente em decúbito dorsal, recostado a 45°, o transdutor foi posicionado na região subcostal direita entre a linha hemiclavicular e a linha axilar anterior, com o ultrassom no modo B ou modo bidirecional (2D) inicialmente e em seguida no modo M. A medida de mobilidade e tempo inspiratório (segundos) foi realizada pelo deslocamento craniocaudal (cm), antes e após o teste de caminhada de 6 minutos. Foram observadas três incursões consecutivas e o maior valor registrado (Figura 1).

#### Teste de Caminhada dos 6 minutos

Para avaliar a tolerância ao esforço, foi realizado o teste de caminhada dos 6 minutos (TC6), conforme as diretrizes da American Thoracic Society (ATS)(14). Os testes foram realizados em um corredor de aproximadamente 30 metros de comprimento, com superfície rígida e lisa, e marcada a cada 3 metros, a delimitação do circuito foi indicada por cones de sinalização.

Antes de começar o teste, os pacientes receberam orientações para sua realização. Durante o teste o paciente era informado a cada minuto sobre o tempo restante para completar os 6 minutos. 15 segundos antes de completar o teste, o paciente era informado sobre o tempo restante, e ao final recebia um comando de pare. O avaliador não caminhou com o participante durante o teste.

Para a realização do TC6 foram utilizadas como contraindicações absolutas para o teste: angina instável e infarto agudo do miocárdio nos meses anteriores ao teste. Como relativas: frequência cardíaca de repouso maior de 120bpm (batimentos por minuto), pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg e pressão arterial diastólica superior a 100 mmHg. Os motivos de interrupção imediata do teste incluíram: dor torácica, dispnéia intolerável, caibras, aparência pálida, transpiração intensa e solicitação por parte do paciente. Antes e após a realização do TC6 a pressão arterial, oximetria de pulso, frequência cardíaca e escala de Borg modificada foram verificadas. Nenhum paciente apresentou intercorrências clínicas durante a realização do TC6.

#### Dispneia

A avaliação da dispneia foi realizada pela escala de Borg modificada, antes e após o TC6, os escores de intensidade foram de 0 a 10, onde 0 o paciente não relatava dispneia e 10 relatada como dispneia muito intensa (14).

#### Análise Estatística

Os dados contínuos foram descritos em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da distribuição das variáveis. Os testes t de Student pareado e não pareado foram utilizados para comparação entre dois grupos e ANOVA para três ou mais grupos. O teste de correlação de Pearson ou o teste de Kendall foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis, conforme o apropriado. O nível de significância adotado nesses procedimentos foi  $p < 0,05$ , os testes estatísticos foram realizados no *software* R CORE TEAM (15).

### RESULTADOS

De um total de 69 pacientes, elegíveis no período de estudo, 3 foram excluídos por falta de dados da espirometria no prontuário. Sessenta e seis pacientes incluídos, foram categorizados em 3 grupos DPOC leve ( $n=16$ ) DPOC moderado ( $n=30$ ) e DPOC grave/muito grave ( $n=20$ ). A média de idade dos pacientes foi de  $63,7 \pm 9,4$  anos, 53% do sexo feminino e o Índice de Massa Corporal IMC médio foi de  $27,6 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>.

Na comparação entre médias da mobilidade diafragmática inicial não houve diferença significativa entre os pacientes com diferentes gravidades da doença (grave/ muito grave  $2,35 \pm 0,8$  cm; moderado  $2,35 \pm 0,9$  e leve  $2,25 \pm 0,9$   $p=0,92$ ). Não houve diferença significativa entre três grupos quanto à distância percorrida no TC6 ( grave  $293,4 \pm 110,7$ ; moderado  $315,7 \pm 108,2$  e leve  $341,6 \pm 85,6$   $p=0,4$ ), também não houve diferença significativa nos escores de CAT entre os grupos (grave  $20,4 \pm 6,8$ ; moderado  $22,4 \pm 7,7$  e leve  $21,1 \pm 8,8$   $p=0,7$ ) (Figura 2).

A mobilidade diafragmática não se correlacionou com a distância percorrida no TC6 e escores de CAT em geral e por diagnóstico da gravidade da doença, também não se correlacionou com as diversas variáveis clínicas: escores de Borg, FC inicial, FR inicial, idade, pressão arterial diastólica inicial, pressão arterial sistólica inicial e saturação periférica de oxigênio (SPO2) inicial (Tabela 1). A correlação dos dados de mobilidade inicial com o VEF1 (% prevista) apresentou um coeficiente estimado de  $R= -0,059$   $p=0,5$ . Na correlação linear da mobilidade inicial com o IMC foi observado uma correlação de  $R= -0,21$   $p=0,016$ .

Na análise dos pacientes fumantes e não fumantes, foi observada uma diferença significativa na mobilidade diafragmática  $p=0,028$ . A média de mobilidade diafragmática dos pacientes fumantes foi de  $2,0 \pm 0,5$  cm e dos pacientes não fumantes  $2,0 \pm 1,0$  cm.

Na comparação de valores observados no momento inicial e no final da mobilidade diafragmática e do tempo inspiratório, não observamos diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo inspiratório na amostra inteira ou por subgrupos de gravidade (Tabela 2). Porém, foi observada um aumento significativo na mobilidade diafragmática no final do TC6, comparando com os valores iniciais, no grupo geral e nos pacientes com DPOC grave e leve (Tabela 2 e Figura 3).

Na correlação da distância percorrida no TC6 e os escores de CAT, observamos uma associação negativa ( $R = -0,43$ ,  $p = 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

A mobilidade diafragmática foi semelhante nas diferentes gravidades da DPOC. Além disso, a mobilidade diafragmática não se correlacionou com as medidas de tolerância ao esforço, o estado de saúde (CAT) e outras variáveis clínicas e funcionais (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, SPO<sub>2</sub> e escores de Borg).

A utilização da ultrassonografia na avaliação da mobilidade diafragmática, apesar de versátil, com fácil reprodutibilidade e aplicabilidade, apresenta divergência na literatura com relação a sua metodologia de análise e valores de referências tanto para indivíduos saudáveis quanto para pacientes com DPOC (11,16). Como realizada em nosso estudo, a mobilidade pode ser observada no lado direito do tórax do paciente mas a medida também pode ser observada bilateralmente, o posicionamento do paciente sobre o decúbito dependente aumenta a mobilidade quando comparada a região não dependente (17). O método de posicionamento do transdutor também se apresenta diferente, a análise pode ser feita tanto com o posicionamento subcostal observando a linha diafragmática, perpendicularmente à cúpula diafragmática, quanto a análise do ramo esquerdo da veia porta como medida indireta do deslocamento do diafragma (17,18).

Os valores de referência de mobilidade para pacientes DPOC ainda são controversos, em repouso observamos valores de 1,9 a 3cm e em inspiração profunda entre 2,7 e 6,9 cm (11,16,19,20). Da mesma forma, em nosso estudo, observamos valores entre 2,2 cm em repouso e 2,9 cm após esforço. No entanto, estudos que relatam a diminuição de mobilidade nesse grupo de pacientes, comparam esses valores com grupos de indivíduos saudáveis (12,20,21). Paulin, *et al.*, 2007 (12), avaliaram a mobilidade diafragmática por ultrassonografia em 54 pacientes DPOC com classificação da doença em moderada ou grave e observaram uma redução da mobilidade nestes pacientes quando comparados ao grupo controle de indivíduos saudáveis, no entanto, os pacientes DPOC apresentaram uma ampla faixa de valores de mobilidade que poderia sugerir alterações musculares variáveis mesmo entre os pacientes com o mesmo grau de hiperinsuflação.

Quando os pacientes foram categorizados em grupos de maior e menor mobilidade, observou-se que ambos apresentavam o mesmo grau de hiperinsuflação. O que corrobora com a heterogeneidade da doença. Qutb *et al.*, 2020(20), observou diminuição da mobilidade diafragmática em pacientes DPOC, porém, em manobras com inspiração máxima e durante análise do VEF1.

Aumento de mobilidade diafragmática foi observado após um programa de reabilitação pulmonar em pacientes DPOC, porém somente durante a inspiração profunda, o aumento não foi observado na respiração em repouso (21). Também não foi observada diferença significativa quanto à mobilidade diafragmática de repouso entre indivíduos DPOC e controle com indivíduos saudáveis no estudo de Ramachandran, *et al.*2020 (10).

A obstrução ao fluxo aéreo verificada pelo VEF1 se correlaciona com as medidas de excursão diafragmática em vários dos estudos (11,12,21,22). Entretanto os resultados também são conflitantes entre os estudos de mobilidade diafragmática e VEF1, Sheibe *et al.*, 2010 (11), mostra uma forte correlação entre a medida de mobilidade diafragmática e o VEF1. Por outro lado, Ramachandran *et al.*, 2020 (10), não evidenciou correlação entre as medidas de mobilidade diafragmática e o VEF1.

Em nosso estudo, não verificamos correlação entre as medidas de VEF1 e a mobilidade diafragmática, no entanto, isso apresenta uma limitação da presente pesquisa, pois as medidas de volumes e capacidades pulmonares dos participantes, foi realizada com dados retrospectivos, o que pode não refletir a atual condição de gravidade da doença, por outro lado, verificamos a diminuição da mobilidade em pacientes com hábito de fumo. Nenhuma outra variável clínica ou funcional testada apresentou correlação significativa com a mobilidade diafragmática, mas, observamos uma correlação linear negativa com o IMC e a mobilidade diafragmática. O aumento de massa gorda está associada a prevalência de fraqueza muscular inspiratória e a diminuição da tolerância ao esforço dos pacientes com DPOC (23,24).

Este estudo demonstrou uma associação negativa e moderada entre a pontuação do CAT e a distância percorrida no TC6. A capacidade ao exercício é um dos fatores limitantes e frequentemente abalado pela ação não somente patológica da doença, mas por fatores associados (25). O CAT se correlaciona negativamente com o teste de caminhada dos 6 minutos, VEF1 e CVF, ele também é capaz de captar as queixas respiratórias dos pacientes e possui correlação com escalas de avaliação da dispneia (26). Pacientes com uma menor pontuação no CAT, apresentam melhor desempenho no teste de caminhada dos 6 minutos(19).

A utilização da ultrassonografia diafragmática para análise de estadiamento e prognóstico da DPOC apresenta crescimento nos últimos anos, porém, ainda são necessários mais estudos,

devida as diferenças metodológicas descritas previamente, entre os métodos de análise, postura do paciente, tipo de posicionamento do transdutor e complexidade e heterogeneidade da doença e valores de referência. Em nosso estudo, as medidas de mobilidade diafragmática parecem incapazes de identificar a gravidade da doença e se correlacionar com variáveis clínicas e funcionais que podem prever o risco de piora dos sintomas e exacerbação da doença. O estudo apresenta algumas limitações, principalmente as impostas pela pandemia, como o não recrutamento de todos os pacientes pela piora do quadro de contaminação em determinados períodos do ano, a limitação da impossibilidade de realização da espirometria, a análise apenas de pacientes sem um grupo controle, porém, embora sem resultados significativos a utilização de novas técnicas de análise de comprometimento pulmonar e muscular desses pacientes deve ser aprimorada e poderá contribuir para melhor esclarecimento dos fatores associados a complexidade da doença.

## CONCLUSÃO

As medidas de mobilidade diafragmática parecem incapazes de identificar a gravidade da doença e se correlacionar com variáveis que podem prever o risco de piora dos sintomas e exacerbação da doença.

## Referências

1. GOLD. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2022. p. 177.
2. Delzell JE. Common lung conditions: chronic obstructive pulmonary disease. *FP Essent* [Internet]. 2013;409:23—31. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23767419>
3. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? Vol. 22, *European Respiratory Journal*, Supplement. 2003.
4. Kumar S, Chandra S. Ultrasound assessment of the diaphragm in patients With COPD. Vol. 146, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2014. p. e146.
5. Santana PV, De Albuquerque ALP. Músculos respiratórios na DPOC: Atenção para o diafragma. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):1–2.
6. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: Mechanical

- factors. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2007;4(3):225–36.
7. Laveneziana P, Parker CM, O'Donnell DE. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(6):1225–38.
  8. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010 Sep;11(1):122.
  9. Chong WF, Ong KC, Soh C, Tan SP, Earnest A, Heng BH, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in predicting hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*. 2004;126(4):841S.
  10. Ramachandran P, Devaraj U, Patrick B, Saxena D, Venkatnarayan K, Louis V, et al. Ultrasonographic assessment of skeletal muscle mass and diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Lung India*. 2020;37(3):220–6.
  11. Scheibe N, Sosnowski N, Pinkhasik A, Vonderbank S, Bastian A. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients. *Int J COPD*. 2010 Sep 11;10(1):1925–30.
  12. Paulin E, Yamaguti WPS, Chammas MC, Shibao S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007 Oct;101(10):2113–8.
  13. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: The GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J [Internet]*. 2019;53(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
  14. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
  15. R CORE TEAM, R: A language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
  16. Elkabany Y, Ezz-Elarab A, Adawy Z, Sobh E. The interoperator agreement and reliability of measurement of diaphragmatic movement by ultrasonography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*. 2019;3(3):709.
  17. Ricardo Fernandes de Carvalho Av Arnaldo C, Pereira dos Santos Yamaguti W, Paulin E, Shibao S, Kodaira S, Cristina Chammas M, et al. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in different postures in healthy subjects\* Methods Subjects and case study. J

- Bras Pneumol J Bras Pneumol. 2007;3333(44):407–13.
18. Laghi FA, Saad M, Shaikh H. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021;21(1):1–29. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01441-6>
  19. Crimi C, Heffler E, Augelletti T, Campisi R, Noto A, Vancheri C, et al. Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Int J COPD*. 2018;13:3131–9.
  20. Qutb S, Elsayy S, Sobh E, Oraby S. Assessment of M-mode index of obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*. 2020;4(2):251.
  21. Corbellini C, Boussuges A, Villafañe JH, Zocchi L. Diaphragmatic mobility loss in subjects with moderate to very severe COPD may improve after in-patient pulmonary rehabilitation. *Respir Care*. 2018 Oct 1;63(10):1271–80.
  22. Kang HW, Kim TO, Lee BR, Yu JY, Chi SY, Ban HJ, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2011 Sep;26(9):1209–13.
  23. Souza RMP, Cardim AB, Maia TO, Rocha LG, Bezerra SD, Marinho PÉM. Inspiratory muscle strength, diaphragmatic mobility, and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int*. 2019;24(2):1–6.
  24. Hillman CM, Heinecke EL, Hii JWS, Cecins NM, Jenkins SC, Eastwood PR. Relationship between body composition, peripheral muscle strength and functional exercise capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2012;42(5):578–81.
  25. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015/08/03. 2015 Aug;36(4):575–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238643>
  26. De Rê A, Rodrigues Fonseca F, Paula Queiroz A, Martins Dos Reis C, Bahl MM, Kocks J, et al. Versão brasileira do Clinical COPD Questionnaire, aplicado por meio de entrevista: propriedades de medida de confiabilidade e validade. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2021;47(3):e20200371. Available from: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200371>

Figura 1.

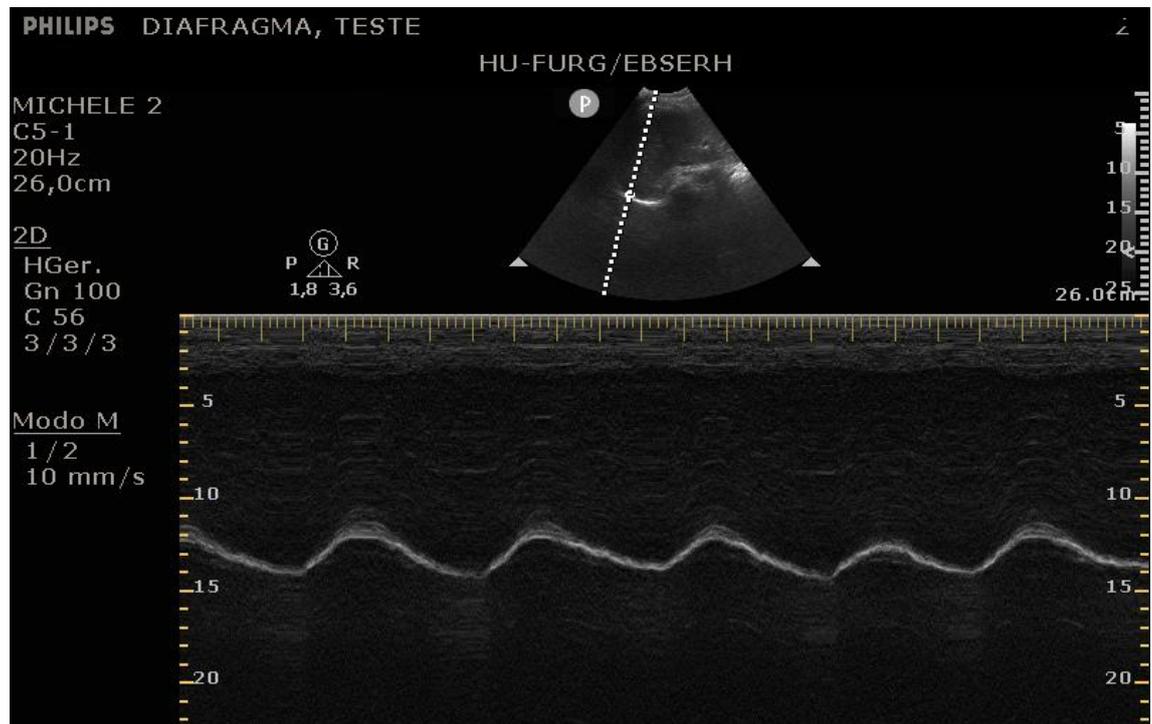


Figura 1: Mobilidade diafragmática modo M. Autor.

Figura 2.

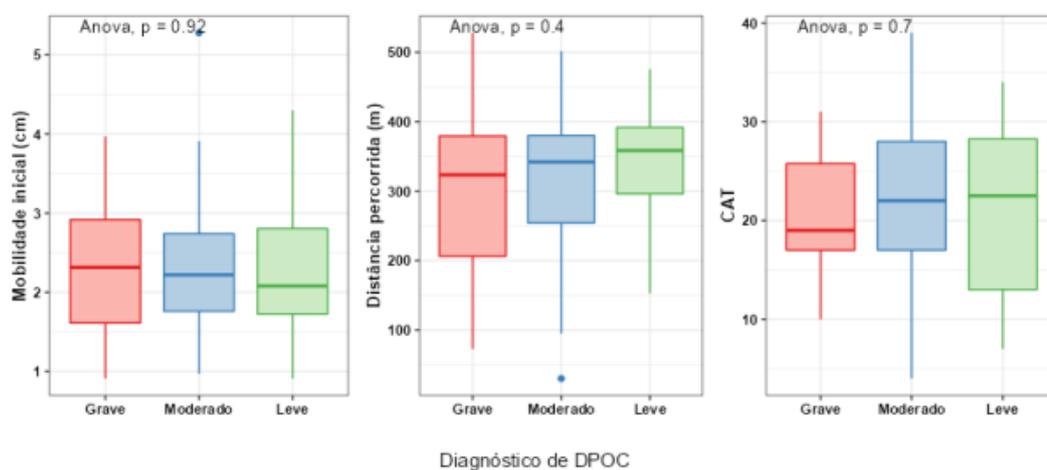


Figura 2. Gráfico de distribuição de valores mobilidade diafragmática vs gravidade da doença; mobilidade diafragmática vs distância percorrida e mobilidade diafragmática vs CAT.

Tabela 1 - Testes de correlação entre a mobilidade inicial do paciente e diversas variáveis clínicas, em geral e por diagnóstico clínico de DPOC.

<b>Diagnóstico de DPOC</b>	<b>Coefficiente de correlação</b>	<b>P-valor<sup>1</sup></b>	<b>P-valor ajustado<sup>2</sup></b>
<b>BORG inicial</b>	<b>0,03</b>	<b>0,789</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	0,04	0,833	0,937
DPOC moderado	0,06	0,670	0,862
DPOC grave	-0,06	0,746	0,746
<b>CAT</b>	<b>-0,17</b>	<b>0,052</b>	<b>0,234</b>
DPOC leve	-0,11	0,584	0,937
DPOC moderado	-0,24	0,076	0,373
DPOC grave	-0,16	0,342	0,715
<b>Distância percorrida (metros)</b>	<b>0,06</b>	<b>0,454</b>	<b>0,818</b>
DPOC leve	0,17	0,372	0,937
DPOC moderado	0,00	>0,999	>0,999
DPOC grave	0,06	0,696	0,746
<b>FC inicial</b>	<b>-0,01</b>	<b>0,949</b>	<b>0,949</b>

<b>Diagnóstico de DPOC</b>	<b>Coefficiente de correlação</b>	<b>P-valor<sup>1</sup></b>	<b>P-valor ajustado<sup>2</sup></b>
DPOC leve	-0,22	0,254	0,937
DPOC moderado	0,15	0,251	0,452
DPOC grave	-0,14	0,397	0,715
<b>FR inicial</b>	<b>-0,03</b>	<b>0,761</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	-0,05	0,796	0,937
DPOC moderado	0,03	0,850	0,956
DPOC grave	-0,06	0,719	0,746
<b>Idade</b>	<b>0,22</b>	<b>0,011</b>	<b>0,097</b>
DPOC leve	0,38	0,052	0,472
DPOC moderado	0,18	0,175	0,431
DPOC grave	0,21	0,214	0,715
<b>Pressão arterial diastólica</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,132</b>	<b>0,297</b>
DPOC leve	-0,07	0,750	0,937
DPOC moderado	-0,26	0,083	0,373
DPOC grave	-0,09	0,603	0,746
<b>Pressão arterial sistólica</b>	<b>0,01</b>	<b>0,948</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	0,05	0,800	0,937
DPOC moderado	-0,19	0,192	0,431
DPOC grave	0,19	0,270	0,715
<b>SPO2 inicial</b>	<b>0,15</b>	<b>0,101</b>	<b>0,297</b>
DPOC leve	-0,01	0,960	0,960
DPOC moderado	0,12	0,389	0,583
DPOC grave	0,28	0,095	0,715

<sup>1</sup>Teste de correlação de Kendal

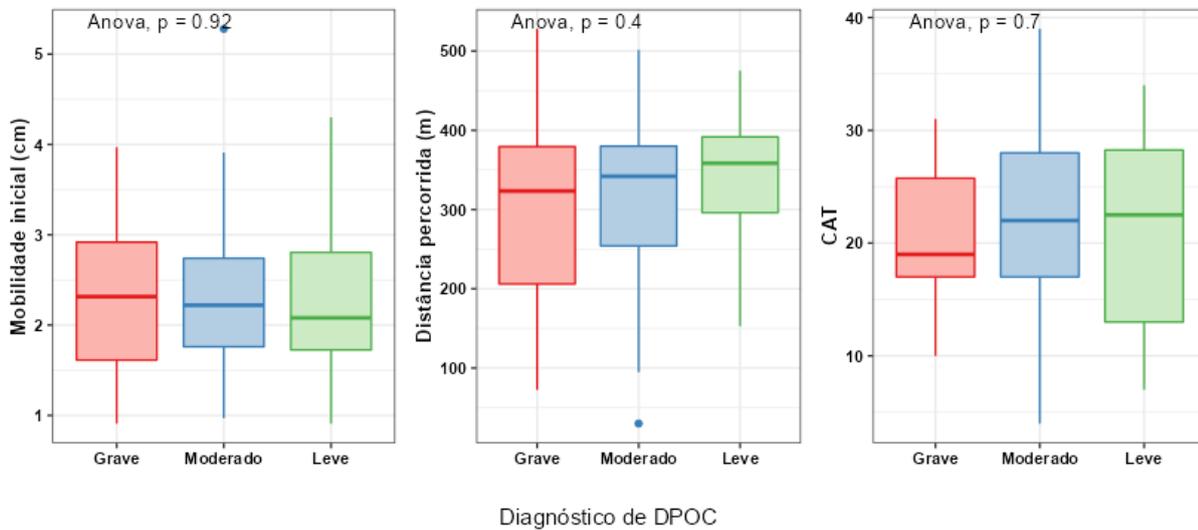
<sup>2</sup>P-valor ajustado segundo o método de Benjamini-Hochberg

Tabela 2. Comparativo entre a mobilidade diafragmática e o tempo inspiratório inicial e final no TC6 segundo o diagnóstico de DPOC.

<b>Diagnóstico de DPOC</b>	<b>Diferença entre os valores iniciais e finais</b>	<b>P-valor<sup>1</sup></b>
<b>Mobilidade US (cm)</b>	<b>-0,53</b>	<b>&lt;0,001</b>
DPOC grave	-0,57	0,012
DPOC moderado	-0,28	0,151
DPOC leve	-0,96	<0,001
<b>Tempo inspiratório (seg)</b>	<b>0,00</b>	<b>0,939</b>
DPOC grave	0,01	0,861
DPOC moderado	-0,03	0,775
DPOC leve	0,05	0,636

<sup>1</sup>Teste T pareado.

Figura 3. Mobilidade US (cm) entre os diferentes diagnósticos de DPOC nos estágios inicial e final.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As medidas de mobilidade diafragmática nos pacientes DPOC ainda apresentam divergências nos valores de normalidade e padronização da técnica nesses pacientes. A ultrassonografia é uma ferramenta versátil que pode ser utilizada tanto em Unidades de alta complexidade quanto em contextos ambulatoriais.

Em nosso estudo essas medidas foram incapazes de identificar gravidade da doença e se correlacionar com variáveis clínica e funcionais. Embora, sem resultados significativos, a utilização de novas técnicas de análise de comprometimento pulmonar e muscular desses pacientes, deve ser aprimorada, e poderá contribuir para os fatores relacionados a complexidade da doença. Porém, mais estudos são necessários.

## ANEXOS

## ANEXO 1 – Aprovação do Projeto pela GEP

07/08/2019

SEI/SEDE - 2264331 - Projeto Básico - SEI

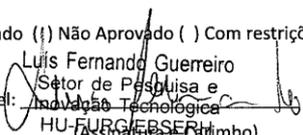


HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR. DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
 Rua Visconde de Paranaguá, nº 102 - Bairro Centro  
 Rio Grande-RS, CEP 96200-190  
 - <http://hmrcj.ebserh.gov.br>

Projeto Básico - SEI

Processo nº 23764.012092/2019-52

## FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA NO HU FURG/EBSEH

<b>Título do Projeto:</b>	A INFLUÊNCIA DA DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA E AUTÔNOMICA NA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
<b>Pesquisador principal:</b>	Michele Vaz Pinheiro Canena
<b>Orientador:</b>	Prof. Dr. Linjie Zhang
<b>Data da solicitação: 30/07</b> Parecer Área Técnica: Unidade do Sistema Respiratório: Daniel Wenceslau Votto Olmedo  Descritivo:  <input checked="" type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Não Aprovado <input type="checkbox"/> Com restrições Motivo: Responsável:  Luis Fernando Guerreiro Setor de Pesquisa e Inovação Tecnológica HU-FURG/EBSEH (Assinatura e Carimbo)	



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Wenceslau Votto Olmedo, Médico(a)**, em 06/08/2019, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2264331** e o código CRC **78889580**.

Referência: Processo nº 23764.012092/2019-52 SEI nº 2264331

## ANEXO 2 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A INFLUÊNCIA DA DISFUNÇÃO DIAFRAGMÁTICA E AUTONÔMICA NA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

**Pesquisador:** MICHELE VAZ PINHEIRO CANENA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 33562120.0.0000.5324

**Instituição Proponente:** Programa de Pós Graduação Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.210.450

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma tese de doutorado.

**RESUMO:** Disfunções da biomecânica ventilatória e cardiovascular no paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) parecem interferir na tolerância ao esforço desses pacientes e relacionar-se ao prognóstico e qualidade de vida. Assim, esse projeto tem como objetivo avaliar a influência da disfunção autonômica e diafragmática na tolerância ao esforço no paciente DPOC. Trata-se de um estudo observacional transversal de abordagem quantitativa, de análise de dados de pacientes DPOC em acompanhamento no Ambulatório de Especialidades (Pneumologia) do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande (CEPAS) e se aprovado os participantes assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Será realizada a avaliação da tolerância ao esforço, através do teste de caminhada de 6 minutos, a análise da mobilidade diafragmática (através da ultrassonografia diafragmática) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por um cardiofrequencímetro, adaptado ao tórax do paciente, que captará os impulsos elétricos do coração e irá transmitir por campo eletromagnético, para um computador por uma interface ao software Kubios. Será realizada, primeiramente, a análise descritiva dos dados que, quando variáveis categóricas, serão apresentadas as prevalências e seus respectivos intervalos de confiança de 95% e quando numéricas serão

**Endereço:** Av. Itália, km 8, segundo andar do prédio das PRÓ-REITORIAS, Rio Grande, RS, Brasil.  
**Bairro:** Campus Carreiros **CEP:** 96.203-900  
**UF:** RS **Município:** RIO GRANDE  
**Telefone:** (53)3237-3013 **E-mail:** cep@furg.br

### ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a),

Gostaríamos de obter o seu consentimento para participar como voluntário da pesquisa intitulada “Mobilidade diafragmática, gravidade da doença e tolerância ao esforço em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”, que se refere a um projeto para avaliar a saúde de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica fazendo parte de tese de doutorado da Universidade Federal do Rio Grande – FURG. O objetivo deste estudo é avaliar a influência da mobilidade diafragmática na tolerância ao exercício no paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Os resultados contribuirão para fornecer dados para tratamento e prognóstico da doença. Caso o (a) senhor (a) aceite participar da pesquisa, irá realizar uma avaliação que engloba análise do músculo diafragma por ultrassonografia, responder um questionário de qualidade de vida (CAT) e passará por um teste de caminhada que tem a duração de seis minutos, todos acompanhados pelos pesquisadores.

Gostaríamos de deixar claro que a participação é voluntária e que poderá deixar de participar ou retirar o consentimento, ou ainda descontinuar a participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo de qualquer natureza. Tudo foi planejado para minimizar os riscos da sua participação, porém se sentir-se afetado por motivos psicológicos ou físicos, será oferecido atendimento no Centro de Atendimento Psicológico (CAP) na FURG e atendimento médico pelo médico plantonista do Hospital Universitário de no dia dos testes. O (a) Senhor(a) não receberá remuneração pela participação.

Não será cobrado nada, não haverá gastos decorrentes de sua participação. O nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa o que garante o anonimato e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Desde já, agradecemos a atenção e a da participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações. Nome do pesquisador: Michele Vaz Pinheiro Canena; Email: michelevaz@hotmail.com.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do participante), portador do RG nº: \_\_\_\_\_, confirmo que Michele Vaz Pinheiro explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.

Rio Grande, dede2021.

---

Assinatura do Participante

Eu, Michele Vaz Pinheiro obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa para sua participação na pesquisa.

## **ANEXO 4 – ORIENTAÇÕES PARA O TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS SEGUNDO A AMERICA THORACIC SOCIETY**

Instruções aos pacientes:

“O objetivo deste teste é caminhar o mais longe possível por 6 minutos. Você vai andar de um lado para o outro neste corredor. Seis minutos é muito tempo para caminhar, então você estará se exercitando. Você provavelmente ficará sem fôlego ou exausto. Você tem permissão para diminuir a velocidade, parar e descansar, conforme necessário. Você pode encostar-se à parede enquanto descansa, mas retome a caminhada assim que puder.

Você estará andando de um lado para o outro pelos cones. Você deve girar rapidamente em torno dos cones e continuar de volta para o outro lado, sem hesitar. Agora eu vou te mostrar. Por favor, observe como eu me viro sem hesitar.

Demonstre caminhando uma volta por si mesmo. Ande e gire em torno de um cone rapidamente.

Você está pronto para fazer isso? Vou usar este contador para acompanhar o número de voltas que você completa. Clicarei nele toda vez que você se virar nessa linha de partida. Lembre-se de que o objetivo é caminhar o mais longe possível por 6 minutos, mas não corra ou corra.

Comece agora ou sempre que estiver pronto.

1. Posicione o paciente na linha de partida. Você também deve ficar perto da linha de partida durante o teste. Não ande com o paciente. Assim que o paciente começar a andar, inicie o cronômetro.

2. Não fale com ninguém durante a caminhada. Use um tom de voz uniforme ao usar as frases padrão de encorajamento. Observe o paciente. Não se distraia e perca a conta das voltas. Sempre que o participante retornar à linha de partida, clique no contador de voltas uma vez (ou marque a volta na planilha). Deixe o participante ver você fazer. Exagere o clique usando a linguagem corporal, como usar um cronômetro em uma corrida.

Após o primeiro minuto, diga ao paciente o seguinte (em tons pares): “Você está indo bem. Você tem 5 minutos para ir.”

Quando o cronômetro mostrar 4 minutos restantes, diga ao paciente o seguinte: “Continue com o bom trabalho. Você tem 4 minutos para ir.

Quando o cronômetro mostrar 3 minutos restantes, diga ao paciente o seguinte: “Você está indo bem. Você está no meio do caminho.

Quando o cronômetro mostrar 2 minutos restantes, diga ao paciente o seguinte: “Continue com o bom trabalho. Você tem apenas 2 minutos restantes.

Quando o cronômetro mostrar apenas 1 minuto restante, diga ao paciente: “Você está indo bem. Você tem apenas 1 minuto para partir.”

Não use outras palavras de encorajamento (ou linguagem corporal para acelerar).

Se o paciente parar de andar durante o teste e precisar descansar, diga o seguinte: “Você pode encostar-se à parede, se desejar; depois continue andando sempre que achar necessário.” Não pare o cronômetro. Se o paciente parar antes dos 6 minutos e se recusar a continuar (ou você decidir que não deve continuar), vire a cadeira para o paciente se sentar, interrompa a caminhada e anote na planilha a distância, o tempo parou e o motivo de parar prematuramente.

Quando o cronômetro estiver 15 segundos após a conclusão, diga o seguinte: “Em um momento eu vou pedir para você parar. Quando eu fizer, pare exatamente onde você está e eu irei até você.

Quando o cronômetro tocar (ou zumbir), diga o seguinte: “Pare!” Caminhe até o paciente. Considere tomar a cadeira se parecer exausto. Marque o local onde eles pararam colocando um saquinho de feijão ou um pedaço de fita adesiva no chão

## ANEXO 5- COPD ASSELEMENT TEST (CAT)



O seu nome : \_\_\_\_\_

Data de hoje : \_\_\_\_\_

**Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ – CAT)**

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional de saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional de saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz 

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

 Estou muito triste

		PONTUAÇÃO						
Nunca tenho tosse	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Tenho tosse o tempo todo <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	O meu peito está cheio de catarro (secreção) <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Não sinto nenhuma pressão no peito	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Sinto uma grande pressão no peito <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Durmo profundamente	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
Tenho muita energia (disposição)	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Não tenho nenhuma energia (disposição) <input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5			
<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>						

Um grupo multidisciplinar de especialistas internacionais em COPD apoiados pela GSK desenvolveu o Teste de Avaliação da COPD. Um conselho de governança que inclui especialistas externos independentes, um dos quais preside o conselho, supervisiona as atividades da GSK referentes ao Teste de Avaliação da COPD. CAT, Teste de Avaliação da COPD e o logotipo do CAT são marcas registradas do grupo de empresas da GSK. ©2009 GSK. Todos os direitos reservados.

**APÊNDICE 1**

Relatório do teste de caminhada de 6 minutos

Nome do paciente:

Identificação:

Avaliador:

Data:

Gênero: M / F

Horário:

Idade:

Raça:

Altura:

Peso:

IMC:

Medicamentos administrado antes do teste:

Pressão arterial: antes

depois

Frequência cardíaca: antes

depois

Escala de Borg: antes

depois

SPO2: antes

depois

Frequência respiratória: antes

depois

Número de voltas:

Distância percorrida:

Parado ou pausado antes dos 6 minutos? SIM / NÃO

Motivo:

Sintomas ao final do exercício? Qual?

## APÊNDICE 2

### Relatório de análises estatística

#### 1. Comparação de médias

##### 1.1 Comparação entre mobilidade e tempo inspiratório inicial e final

Tabela 1 - Resultados do teste de normalidade de Shapiro-Wilker.

Diagnóstico de DPOC	Número de observações	P-valor			
		Mobilidade US inicial (cm)	Mobilidade US final	Tempo inspiratório inicial (seg)	Tempo inspiratório final (seg)
DPOC grave	20	0,660	0,025	0,020	0,039
DPOC moderado	30	0,097	0,271	0,268	0,299
DPOC leve	16	0,703	0,828	0,976	0,020

A Tabela 1 apresenta os testes de normalidade realizados com o intuito de testar os pressupostos necessários para a realização do teste T. A Figura 1 e a Figura 2 apresentam a comparação gráfica dos quantis da distribuição normal com os quantis dos dados observados.

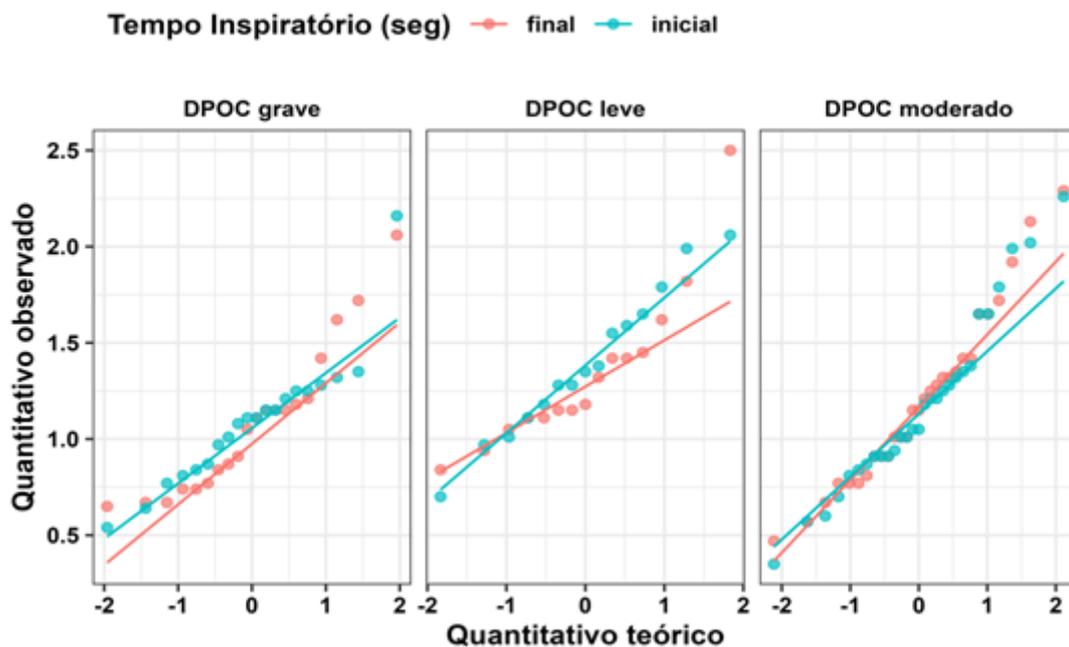


Figura 1 - Gráfico de dispersão entre os quantis de uma distribuição normal e o tempo inspiratório.

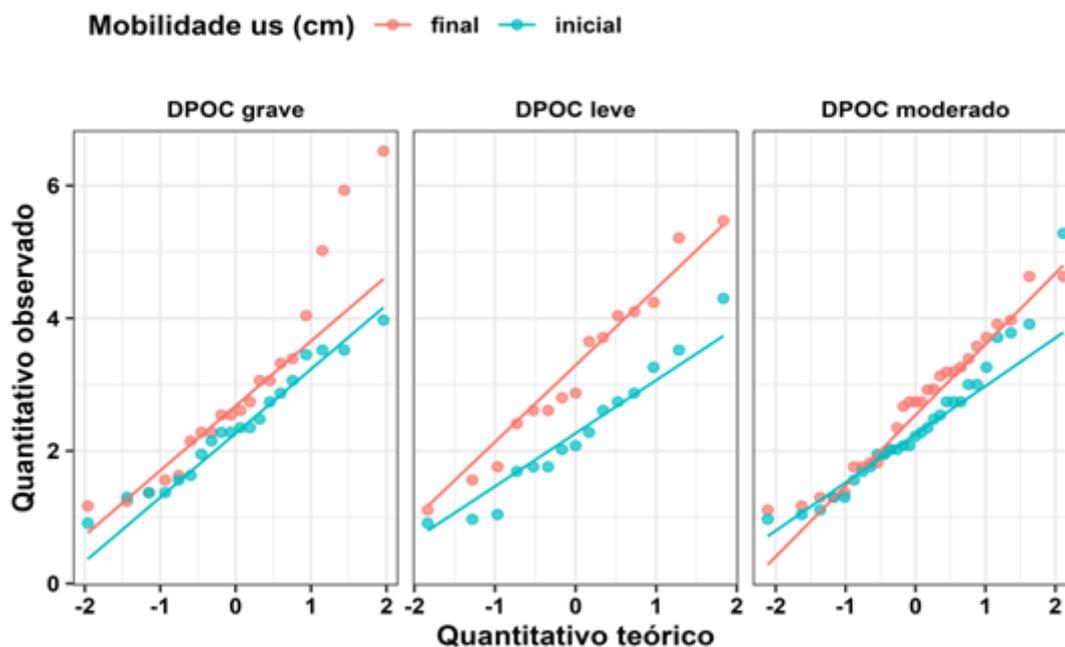


Figura 2 - Gráfico de dispersão entre os quantis de uma distribuição normal e a mobilidade do paciente.

Tabela 2 - Comparativo entre a mobilidade e o tempo inspiratório inicial e final segundo o diagnóstico de DPOC.

Diagnóstico de DPOC	Diferença estimada	P-valor <sup>1</sup>
<b>Mobilidade US</b>	<b>-0,53</b>	<b>&lt;0,001</b>
DPOC grave	-0,57	0,012
DPOC moderado	-0,28	0,151
DPOC leve	-0,96	0,001
<b>Tempo inspiratório</b>	<b>0,00</b>	<b>0,939</b>
DPOC grave	0,01	0,861
DPOC moderado	-0,03	0,775
DPOC leve	0,05	0,636

A Tabela 2 apresenta os resultado dos testes de comparação da distribuição dos valores observados no momento inicial e no momento final do tempo inspiratório (seg) e da mobilidade (cm), na amostra inteira e por subgrupo de diagnóstico de DPOC. O tempo inspiratório não apresentou nenhuma relação estatisticamente significativa.

A diferença entre mobilidade inicial e final dos pacientes apresentou diferença significativa no geral e entre os pacientes que tem diagnóstico de DPOC grave e leve. A Figura 3 apresenta a mobilidade dos pacientes nos estágios apresentando onde houve aumento ou diminuição.

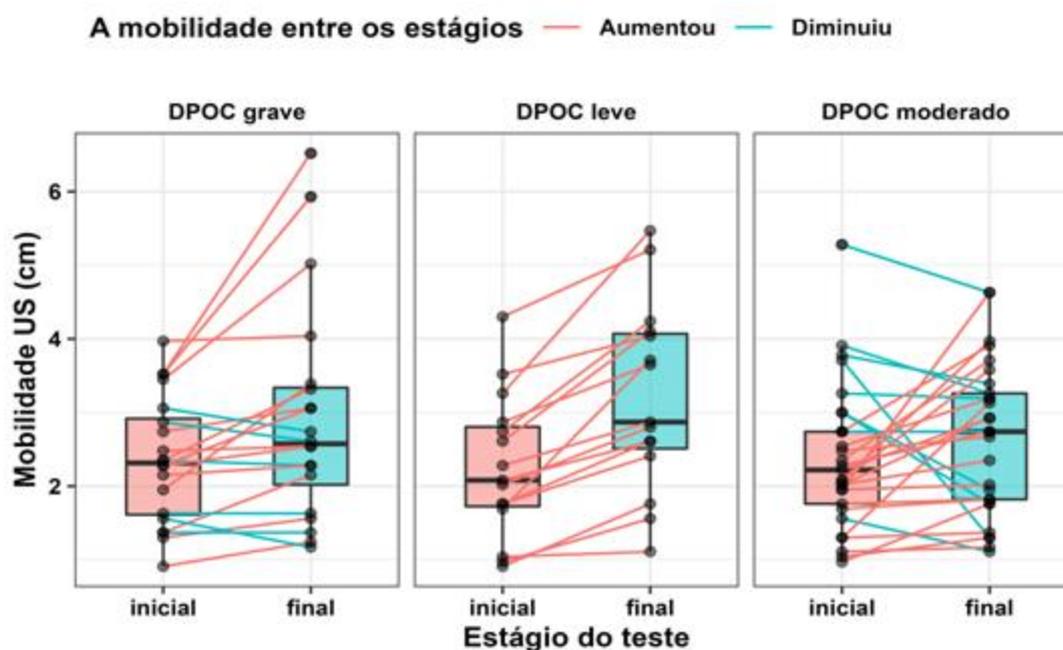


Figura 3 - Boxplot da mobilidade US (cm) entre os diferentes diagnósticos de DPOC nos estágios inicial e final.

### 1.2 Mobilidade inicial entre os pacientes fumantes

A comparação da mobilidade inicial entre os pacientes fumantes e não fumantes foi realizada com um teste T não-pareado. O resultado do teste apontou que existe diferença significativa ( $p$ -valor = 0,028) em relação aos hábitos de fumo, os pacientes fumantes apresentam média  $2 \pm 0,5$  enquanto que os pacientes não fumantes tiveram a mobilidade inicial média de 2 ( $\pm 1$ ) (Figura 5).

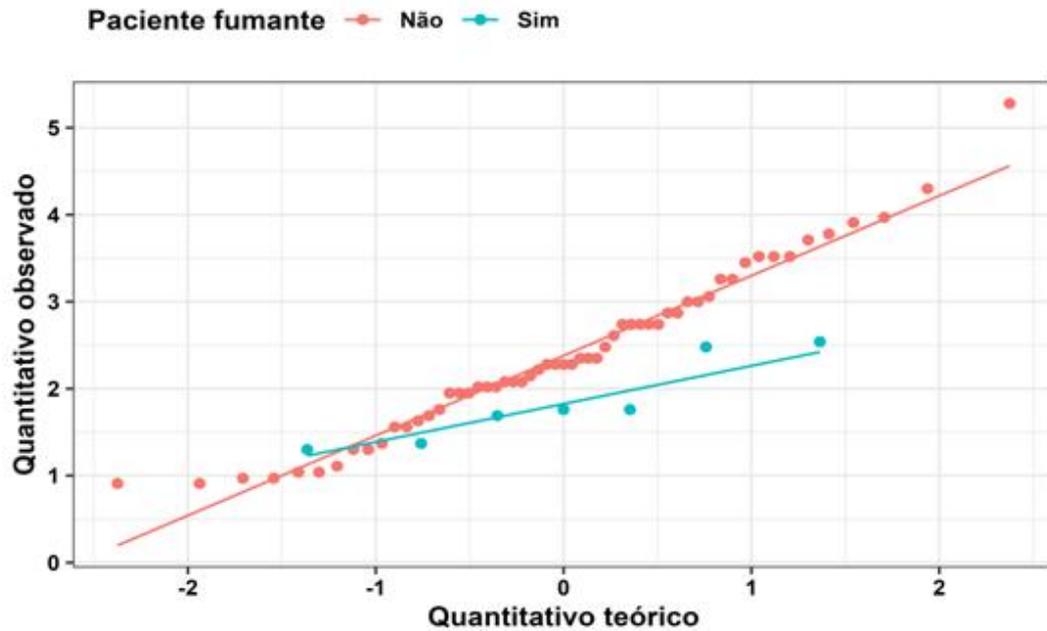


Figura 4 - Gráfico de dispersão entre os quantis de uma distribuição normal e a mobilidade do paciente.

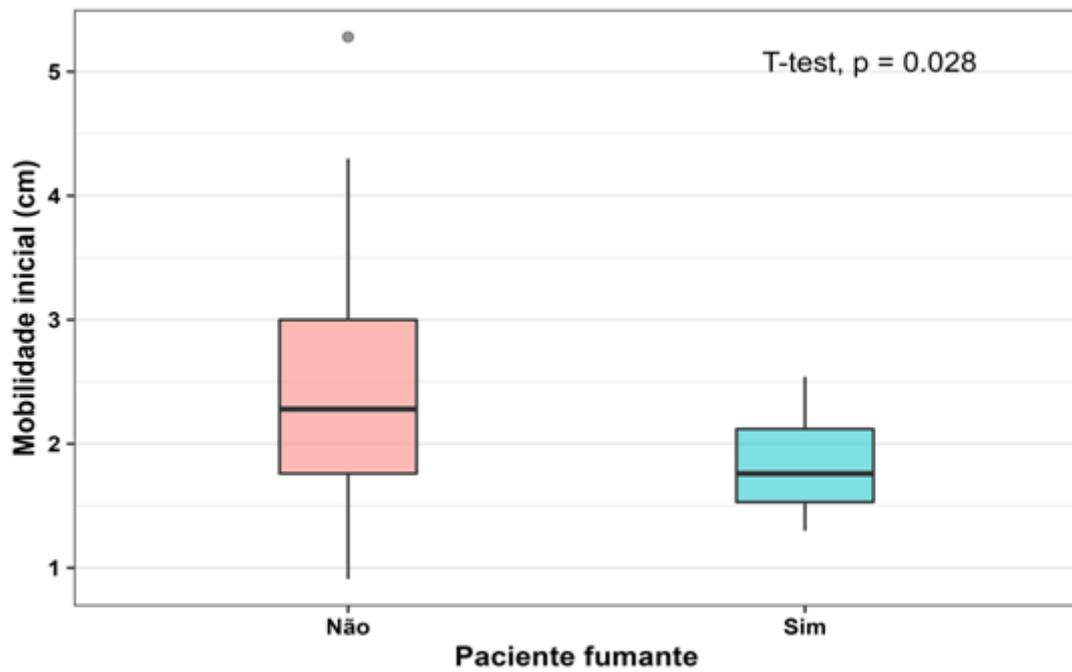


Figura 5 - Boxplot comparando a mobilidade inicial entre pacientes fumantes e não fumantes.

## 2. Correlação entre variáveis numéricas

Para verificar se existe correlação linear significativa entre as variáveis foi utilizado o teste de correlação de Pearson, quando se atendiam aos pressupostos, e o teste de correlação de Kendall<sup>1</sup> como alternativa não-paramétrica, além disso utilizou-se a representação gráfica para salientar padrões não-lineares.

### 2.1 Correlação entre VEF1 e a mobilidade inicial

Por não atenderem ao pressuposto de normalidade foi utilizado o teste não-paramétrico de Kendall para correlação. A Figura 6 apresenta a dispersão dos dados de mobilidade inicial com o volume expiratório, o coeficiente de correlação estimado foi  $R = -0,059$  com  $p = 0,5$ .

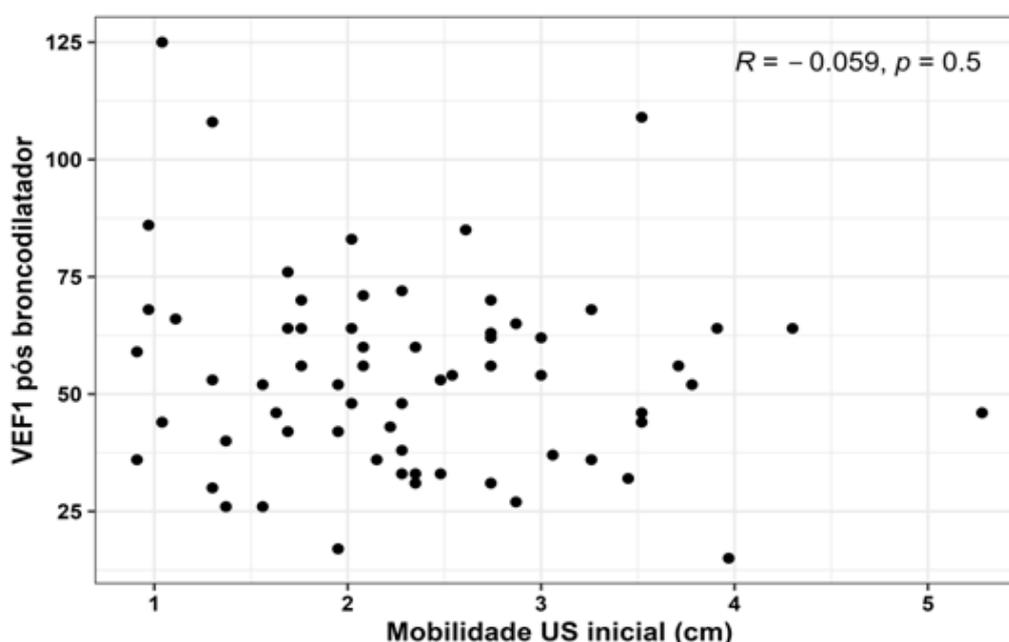


Figura 6 - Gráfico de dispersão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo após bronco dilatador e a mobilidade US inicial do paciente.

### 2.2 Correlação entre o IMC do paciente e a mobilidade inicial

Para testar a correlação linear entre o IMC do paciente e a mobilidade inicial também foi utilizado o teste de correlação de Kendall. A Figura 7 mostra que a correlação entre essas variáveis é significativa decrescente, com coeficiente de correlação de  $R = -0,21$  e  $p = 0,016$

<sup>1</sup> KENDALL, Maurice George, Rank correlation methods., 1948.

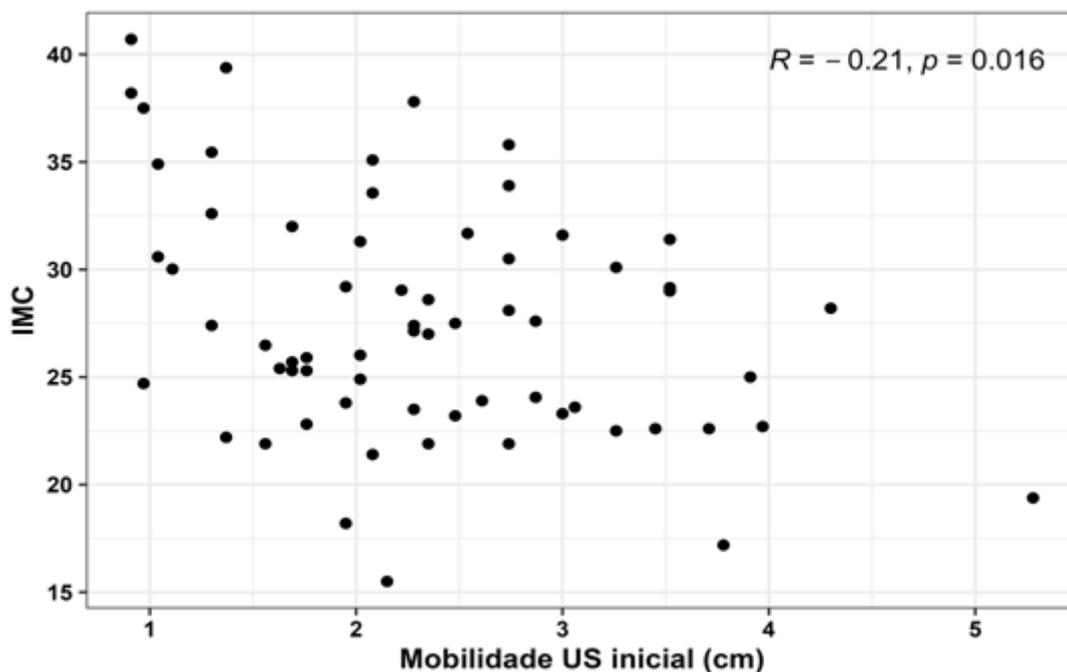


Figura 7 - Gráfico de dispersão entre o IMC e a mobilidade US inicial do paciente.

### 2.3 Correlação entre a mobilidade inicial e as demais variáveis

Tabela 3 - Testes de correlação entre a mobilidade inicial do paciente e diversas variáveis clínicas, em geral e por diagnóstico clínico de DPO

Diagnóstico de DPOC	Coefficiente de correlação	P-valor <sup>1</sup>	P-valor ajustado <sup>2</sup>
<b>BORG inicial</b>	<b>0,03</b>	<b>0,789</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	0,04	0,833	0,937
DPOC moderado	0,06	0,670	0,862
DPOC grave	-0,06	0,746	0,746
<b>CAT</b>	<b>-0,17</b>	<b>0,052</b>	<b>0,234</b>
DPOC leve	-0,11	0,584	0,937
DPOC moderado	-0,24	0,076	0,373
DPOC grave	-0,16	0,342	0,715
<b>Distância percorrida (metros)</b>	<b>0,06</b>	<b>0,454</b>	<b>0,818</b>
DPOC leve	0,17	0,372	0,937
DPOC moderado	0,00	>0,999	>0,999

<b>Diagnóstico de DPOC</b>	<b>Coefficiente de correlação</b>	<b>P-valor<sup>1</sup></b>	<b>P-valor ajustado<sup>2</sup></b>
DPOC grave	0,06	0,696	0,746
<b>FC inicial</b>	<b>-0,01</b>	<b>0,949</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	-0,22	0,254	0,937
DPOC moderado	0,15	0,251	0,452
DPOC grave	-0,14	0,397	0,715
<b>FR inicial</b>	<b>-0,03</b>	<b>0,761</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	-0,05	0,796	0,937
DPOC moderado	0,03	0,850	0,956
DPOC grave	-0,06	0,719	0,746
<b>Idade</b>	<b>0,22</b>	<b>0,011</b>	<b>0,097</b>
DPOC leve	0,38	0,052	0,472
DPOC moderado	0,18	0,175	0,431
DPOC grave	0,21	0,214	0,715
<b>Pressão arterial diastólica</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,132</b>	<b>0,297</b>
DPOC leve	-0,07	0,750	0,937
DPOC moderado	-0,26	0,083	0,373
DPOC grave	-0,09	0,603	0,746
<b>Pressão arterial sistólica</b>	<b>0,01</b>	<b>0,948</b>	<b>0,949</b>
DPOC leve	0,05	0,800	0,937
DPOC moderado	-0,19	0,192	0,431
DPOC grave	0,19	0,270	0,715
<b>SPO2 inicial</b>	<b>0,15</b>	<b>0,101</b>	<b>0,297</b>
DPOC leve	-0,01	0,960	0,960
DPOC moderado	0,12	0,389	0,583
DPOC grave	0,28	0,095	0,715

<sup>1</sup>Teste de correlação de Kendal

<sup>2</sup>P-valor ajustado segundo o método de Benjamini-Hochberg

Como a maioria das variáveis não atendeu aos pressupostos necessários para uma análise paramétrica optou-se por padronizar o teste de Kendall em todas as combinações. A Tabela 3 apresenta os resultados dos testes para a amostra geral e para os diagnósticos de DPOC. Como foram feitos diversos testes diferentes na mesma amostra tornou-se necessário ajustar o p-valor final para manter o nível de significância de 5%. A técnica utilizada para esse ajuste foi a de “Benjamini-Hochberg”.<sup>2</sup> Ao ajustarmos o p-valor não obtemos nenhuma associação significativa.

#### 2.4 Correlação entre a distância percorrida e o CAT

Para testar a associação foi utilizado o teste de Kendall junto com análise gráfica. A Figura 8 mostra que há um padrão decrescente entre o valor de CAT e a distância percorrida, com coeficiente de correlação de  $R = -0,43$  e  $p < 0,001$ .

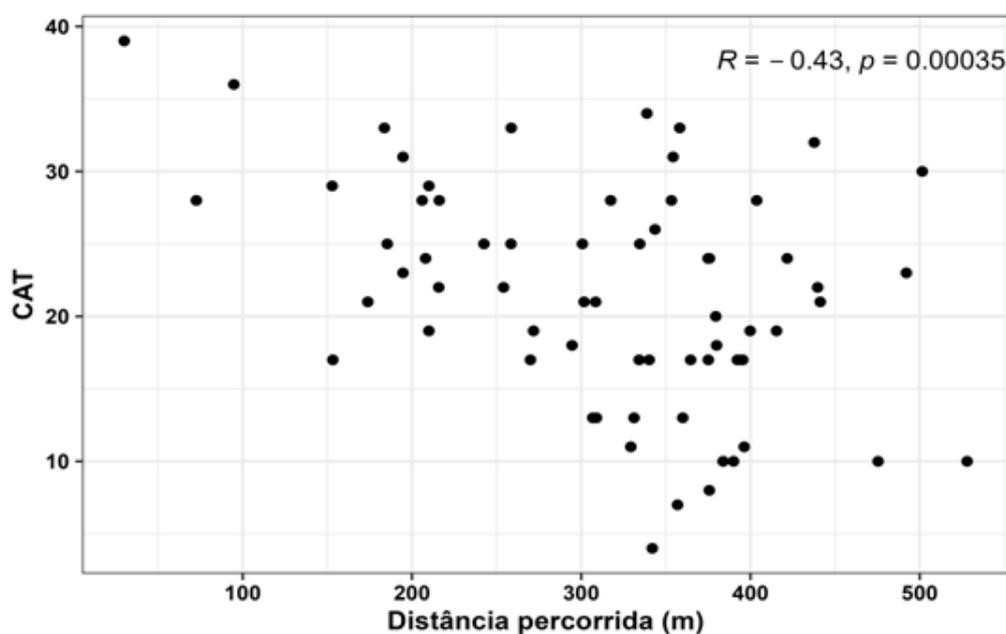


Figura 8 - Gráfico de dispersão entre a distância percorrida (em metros) com o resultado do CAT.

---

<sup>2</sup> BENJAMINI, Yoa ; HOCHBERG, Yosef, Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing, **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, v. 57, n. 1, p. 289–300, 1995.

## Referências

BENJAMINI, Yoav ; HOCHBERG, Yosef. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, v. 57, n. 1, p. 289–300, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>>.

KENDALL, Maurice George. Rank correlation methods. 1948.

### 3. Comparação de médias

Para a comparação das médias de mobilidade inicial (cm), Distância percorrida (m) e CAT entre os diferentes diagnósticos de DPOC. Todos os pressupostos para a realização da ANOVA foram atendidos. A Figura 1 apresenta a distribuição dos valores através de um Boxplot. Não foi observado nenhuma diferença significativa entre as médias das variáveis pelos diferentes diagnósticos.

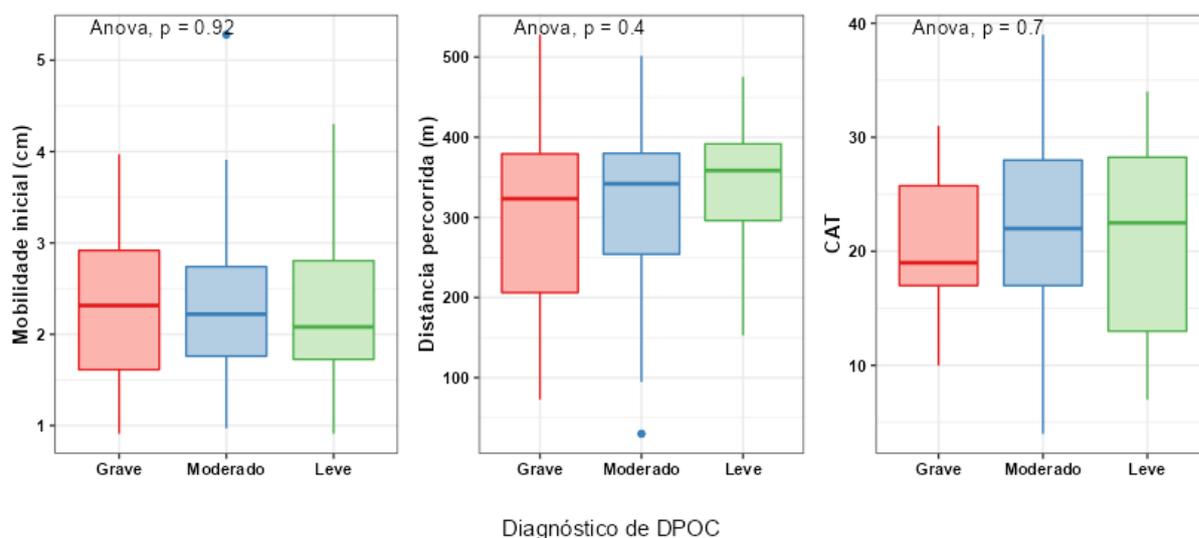


Figura 9 - Gráfico de dispersão entre os quantis de uma distribuição normal e o tempo inspiratório.

#### 4. Correlação entre variáveis

Para testar a correlação entre os valores de VEF1 pós broncodilatador e a mobilidade inicial (cm), distância percorrida (m) e CAT foi utilizado o teste de correlação de Pearson. Para verificar se há correlação significativa entre o CVF pós (litros) e a mobilidade inicial (cm) foi utilizado o teste correlação de Kendall. Nenhuma das combinações de variáveis testadas apresentou correlação linear significativa. A Figura 2 apresenta a distribuição das variáveis através de gráficos de dispersão, visualmente podemos observar que não existem padrões de comportamento aparente entre os dados.

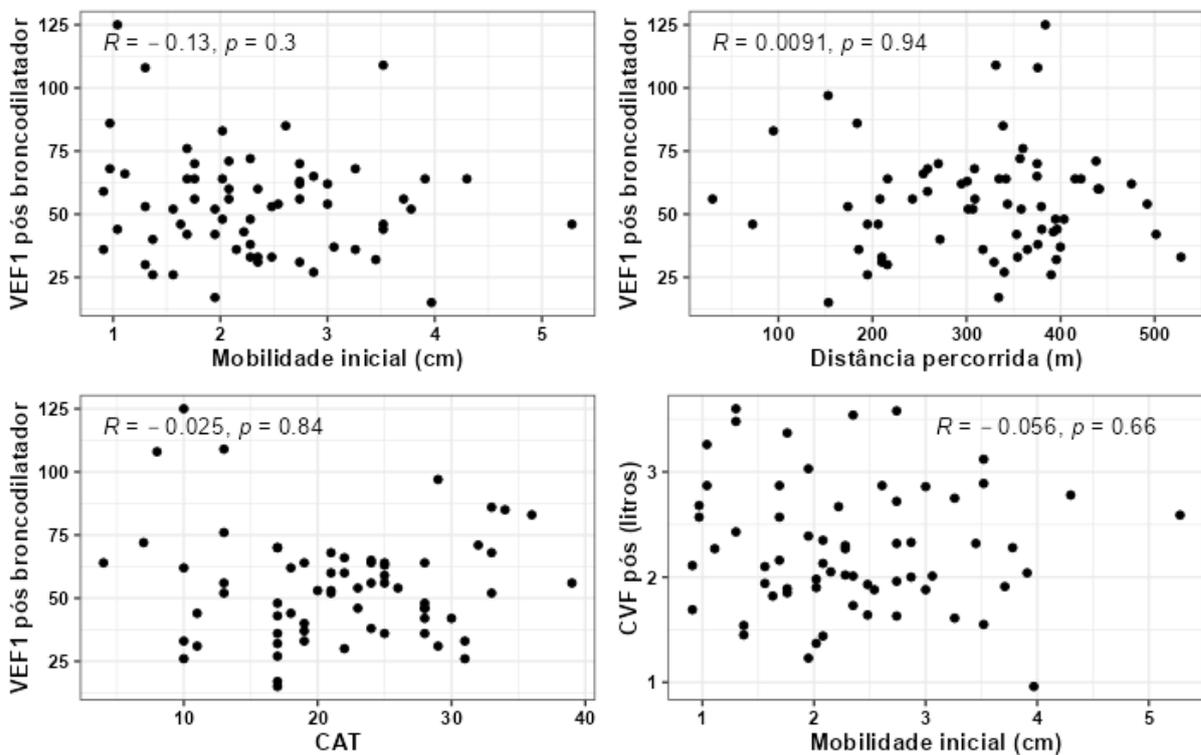


Figura 10 - Gráfico de dispersão entre os quantis de uma distribuição normal e a mobilidade do paciente.