

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DA
REGIÃO CENTRO OESTE**

GISELE WALTER DA SILVA BARBOSA

**RESPOSTAS VENTILATÓRIAS E METABÓLICAS EM REPOUSO E NO
EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS TABAGISTAS COM CAPACIDADE DE DIFUSÃO
REDUZIDA SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

**Campo Grande
2017**

GISELE WALTER DA SILVA BARBOSA

**RESPOSTAS VENTILATÓRIAS E METABÓLICAS EM REPOUSO E NO
EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS TABAGISTAS COM CAPACIDADE DE DIFUSÃO
REDUZIDA SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada como requisito
para obtenção do Título de Mestre pela
Universidade Federal de Mato Grosso do
Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de
Tarso Guerrero Müller

Campo Grande

2017

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus forte e poderoso! Ao digno de todo louvor Senhor Jesus
Cristo!

Ao Mauro, meu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que a cada dia me ensina que seus planos para minha vida são maiores que os meus.

Obrigada Mauro por ser meu parceiro, por sempre acreditar em mim e sempre me apoiar.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo de Tarso que com paciência se dedicou em me instruir e será sempre um exemplo a ser seguido em minha vida profissional.

Agradeço especialmente a toda equipe do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo Hospital Universitário, que me acolheram e apoiaram. Em especial ao Vander, Alessandro e Jussara. Não posso deixar de agradecer a psicóloga Graça.

Agradeço meus colegas Karina Utida, Thiago Augusto, Rodrigo Koch e João Zardetti.

Agradeço aos voluntários que de forma muito generosa contribuíram com a com a existência deste trabalho.

RESUMO

BARBOSA, GWS. Respostas ventilatórias e metabólicas em repouso e no exercício em indivíduos tabagistas com capacidade de difusão reduzida sem doença pulmonar obstrutiva crônica. Campo Grande – MS, 2017. [Dissertação de mestrado - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

O tabagismo reflete negativamente na função pulmonar e na capacidade para o exercício, como resultado da interação do baixo desempenho dos sistemas cardiorrespiratório e muscular. As modificações na capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (D_{CO}) decorrente do enfisema pulmonar, doença das vias aéreas e doença microvascular podem estar relacionadas com a baixa capacidade para o exercício em tabagistas. O objetivo do estudo foi avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas em repouso e no exercício em indivíduos tabagistas com $D_{CO} <$ limite inferior da normalidade (LIN) sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Ao todo, 15 tabagistas com D_{CO} reduzida e 15 tabagistas com D_{CO} normal, ambos os grupos sem DPOC, foram avaliados quanto à resistência das vias aéreas, volumes e capacidades pulmonares, nível de atividade física, qualidade de vida e parâmetros do exercício ciclo-ergômetro incremental. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os grupos em relação à variáveis demográficas, nível de atividade física, qualidade de vida e função pulmonar em repouso, exceto nos valores de DCO ($p < 0,05$) que foram de $71,2 \pm 9,3\%$ do predito no grupo $D_{CO} <$ LIN e $95,3 \pm 10,5\%$ do predito no grupo $D_{CO} >$ LIN. No pico do exercício incremental o grupo $D_{CO} <$ LIN apresentou VO_2 menor ($1,4 \pm 0,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ versus $1,6 \pm 0,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0,05$) e VE/VCO_2 aumentada em relação ao outro grupo ($33,5 \pm 7,3$ versus $29,6 \pm 3,3$, $p < 0,05$). O grupo com D_{CO} reduzida apresentou também menor eficiência ventilatória em relação aos parâmetros VE/VCO_2 slope ($28,3 \pm 2,32$ versus $26,2 \pm 2,72$, $p < 0,05$), VE/VCO_2 nadir ($29,5 \pm 3,1$ versus $27,5 \pm 2,0$, $p < 0,05$) e VCO_2 / Log^{VE} slope ($21,1 \cdot 10^2 \pm 4,3 \cdot 10^2$ versus $25,5 \cdot 10^2 \pm 5,4 \cdot 10^2$, $p < 0,05$). Esta última variável sendo uma nova proposta para avaliação da eficiência ventilatória aqui chamada de COES (Eficiência na Eliminação de Dióxido de Carbono Slope). O COES na análise de correlação apresentou associação mais significativa com a D_{CO} ($r = 0,706$, $p < 0,01$) e VO_2 ($r = 0,878$, $p < 0,01$). Conclui-se que tabagistas com alteração leve da capacidade de difusão apresentam eficiência ventilatória reduzida e precoce durante o exercício. Conclui-se também que o COES possui relação com marcadores de capacidade aeróbia de difusão despontando como uma nova proposta de avaliação da eficiência ventilatória.

Palavras-chave: Hábito de fumar, capacidade de difusão pulmonar, exercício.

ABSTRACT

BARBOSA, GWS. Respiratory and metabolic responses at rest and in exercise in smokers with reduced diffusion capacity without chronic obstructive pulmonary disease. Campo Grande - MS, 2017. [Master Thesis - Federal University of Mato Grosso do Sul]

Smoking negatively reflects lung function and exercise capacity as a result of the interaction of poor performance of the cardiorespiratory and muscular systems. Changes in carbon monoxide diffusion capacity (D_{CO}) due to pulmonary emphysema, airway disease and microvascular disease may be related to poor ability to exercise in smokers. The objective of the study was to evaluate the resting and exercise responses in smokers with $D_{CO} <$ lower limit of normality (LLN) without chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In all, 15 smokers with reduced D_{CO} and 15 smokers with normal D_{CO} , both groups without COPD, were evaluated for airway resistance, lung volumes and capacities, physical activity level, quality of life, and exercise cycle-ergometer incremental parameters test. There were no statistically significant differences ($p > 0.05$) between the groups in relation to the demographic variables, physical activity level, quality of life and resting lung function, except in the D_{CO} values ($p < 0.05$) $71.2 \pm 9.3\%$ of the Predicted in the D_{CO} group $<$ LLN and $95.3 \pm 10.5\%$ predicted in the D_{CO} group $>$ LLN. At the peak of the incremental exercise the $D_{CO} <$ LLN group presented lower VO_2 (1.4 ± 0.4 L.min⁻¹ versus 1.6 ± 0.4 L.min⁻¹, $p < 0.05$) and increased VE/VCO_2 compared to the other group (33.5 ± 7.3 versus 29.6 ± 3.3 , $p < 0.05$). The reduced D_{CO} group also presented lower ventilatory efficiency in relation to the VE/VCO_2 slope parameters (28.3 ± 2.32 versus 26.2 ± 2.72 , $p < 0.05$), VE/VCO_2 nadir (29.5 ± 3.1 versus 27.5 ± 2.0 , $p < 0.05$) and $VCO_2 / \text{Log}^{VE} \text{ slope}$ ($21.1 \times 10^2 \pm 4.3 \times 10^2$ versus $25.5 \times 10^2 \pm 5.4 \times 10^2$, $p < 0.05$). This last variable being a new proposal for evaluating the ventilatory efficiency here called COES (Carbon Dioxide Output Efficient Slope). The COES in the correlation analysis presented an association more stronger with D_{CO} ($r = 0.706$, $p < 0.01$) and VO_2 ($r = 0.878$, $p < 0.01$). It was concluded that smokers with mild diffusion capacity present reduced and early ventilatory efficiency during exercise. It is also concluded that the COES is related to markers of aerobic diffusion capacity, emerging as a new proposal for evaluation of ventilatory efficiency.

Key-words: Smoking, pulmonary diffusing capacity, exercise

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Gráficos apresentando os valores de VE/VO_2 (A), VE/VCO_2 (B), PET_{O_2} (C) e PET_{CO_2} (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO}<LIN$ e $D_{CO}>LIN$22
- Figura 2: Gráficos apresentando os valores de esforço percebido – dispneia (Borg) (A), esforço percebido – membros inferiores (MMII) (Borg) (B), CI/CPT (C) e Pulso O_2 (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO}<LIN$ e $D_{CO}>LIN$23
- Figura 3: Gráficos apresentando os VE (A), f (Borg) (B), VC (C) e VO_2 (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO}<LIN$ e $D_{CO}>LIN$26
- Figura 4: Gráficos de dispersão apresentando: correlação linear entre VE/VCO_2 *slope* e D_{CO} (A), $COES$ e D_{CO} (B), VE/VCO_2 *nadir* e D_{CO} (C), VO_2 e VE/VCO_2 *slope* (D), VO_2 e $COES$ (E), VO_2 e VE/VCO_2 *nadir* (F) obtidos nos grupos $D_{CO} <LIN$ e $D_{CO} >LIN$27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variáveis da função pulmonar em repouso em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$	24
Tabela 2: Variáveis da função pulmonar em repouso em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$	25
Tabela 3: Variáveis medidas no pico do teste de exercício incremental com ciclo ergômetro limitado por sintomas em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$	27
Tabela 4: Variáveis medidas durante o teste de exercício incremental com ciclo ergômetro limitado por sintomas em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$	28

LISTA DE ABREVIações, SIGLAS E SÍMBOLOS

Δ SpO₂: Diferença entre a saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso de repouso e do pico do exercício

Δ CI: Diferença entre capacidade inspiratória basal e no pico do exercício

CI/CPT: Relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total

CI: Capacidade inspiratória

cmH₂O: Centímetros de água

CO: Monóxido de carbono

CO₂: Dióxido de carbono

COES: *Carbon Dioxide Output Efficient Slope* (Eficiência na Eliminação de Dióxido de Carbono *Slope*).

CPT: Capacidade pulmonar total

CRF: Capacidade residual funcional

CVL: Capacidade vital lenta

D_{CO} /VA: Razão entre capacidade de difusão de monóxido de carbono e ventilação alveolar

D_{CO}: Capacidade de difusão de monóxido de carbono

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

DTFP: Diretrizes para testes de função pulmonar

ECG: Eletrocardiograma

f: Frequência respiratória

FC: Frequência cardíaca

FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada

Fres: Frequência de ressonância

GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (Iniciativa global para a doença pulmonary obstrutiva crônica)

Hb: Hemoglobina

HD: Hiperinsuflação dinâmica

Hz: Hertz

IMC: Índice de massa corpórea

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* (Questionário Internacional de Atividade Física)

L: Litros

LIN: Limite inferior da normalidade

MBNW: *Multiple-Breath Nitrogen Washout* (Medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio)

mL: Mililitros

mmHg: Milímetros de mercúrio

MMII: Membros inferiores

mMRC: *modified Medical Research Council* (Conselho de pesquisa médica modificada – Escala de dispneia)

N₂: Nitrogênio

O₂: Oxigênio

OMS: Organização mundial da saúde

OUES: *Oxygen uptake efficiency slope* (Eficiência na captação de oxigênio *slope*)

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PCR: Ponto de compensação respiratória

PETCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono ao final de expiração

PETO₂: Pressão expirada de oxigênio

PuO₂: Pulso de oxigênio

R5: Resistência das vias aéreas a 5 Hz

R5-R20: Diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz

s: Segundos

SF-36: *Medical Outcomes Study 36* (Estudo de resultados médicos 36 – Questionários de atividade física)

SpO₂: Saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso

TE: Tempo expiratório

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar

TI/TTOT: Razão entre o tempo inspiratório e tempo total

TI: Tempo inspiratório

TTOT: Tempo inspiratório mais tempo expiratório, tempo total

V/Q: Relação ventilação-perfusão

VC: Volume corrente

VCO₂: Liberação de dióxido de carbono

VE: Volume minuto expirado

VE/VCO₂: Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono

VE/VO₂: Equivalente ventilatório para o oxigênio

VEF₁/CVF: Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VO₂: Consumo de oxigênio

VO_{2máx}: Captação máxima de oxigênio

VR: Volume residual

Watts/min: Watts por minuto

X5: Reatância das vias aéreas à 5 Hz durante a oscilometria de impulso

Θ_L: Limiar de lactato estimado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Tabagismo	15
2.2 Tabagismo e alterações pulmonares	16
2.3 DPOC estágio 0 ou DPOC precoce	18
2.4 Fatores relacionados com a intolerância ao exercício no tabagismo	19
2.4.1 Ineficiência ventilatória no exercício.....	19
2.4.2 Dispneia	20
2.4.3 Sedentarismo	21
2.4.4 Monóxido de carbono.....	22
2.5 Aspectos sociais e de qualidade de vida.....	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específicos	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	26
4.1.1 Inclusão.....	26
4.1.2 - Exclusão	27
4.2 - Oscilometria de impulso.....	27
4.3 - Espirometria	27
4.4 Teste de difusão por respiração única do monóxido de carbono	28
4.5 Medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio	28
4.6 Teste de exercício cardiopulmonar incremental com medidas seriadas de capacidade inspiratória	29
4.6.1 Análise dos dados do TECP	30
4.7 Questionários de qualidade de vida, atividade física e dispneia	30
4.8 Análise estatística	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO.....	44
8 REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	55
ANEXO 1 – PROTOCOLO DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA.....	57

ANEXO 2 - <i>MEDICAL RESEARCH COUNCIL</i> MODIFICADA (mMRC)	59
ANEXO 3 - INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ)....	60
ANEXO 4 - VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36	61

1 INTRODUÇÃO

A busca em compreender os efeitos deletérios do tabagismo ao organismo humano é um ponto de partida para a formulação de medidas de cessação do tabagismo e da prevenção e o tratamento de doenças relacionadas com o tabaco. A detecção precoce de alterações pulmonares e sistêmicas, antes mesmo do surgimento de sintomas é fundamental para intervenções preventivas e eficientes.

O tabagismo interfere negativamente na função pulmonar e na capacidade física para o exercício, como resultado de uma interação do baixo desempenho dos sistemas cardiorrespiratório e muscular (MACERA *et al.*, 2011). Alterações no parênquima pulmonar, vias aéreas e na capacidade para o exercício podem ser observados em tabagistas sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (TZANI *et al.*, 2008; GLÄSER *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2014). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) permite uma avaliação destes sistemas durante o exercício dinâmico permitindo um diagnóstico e prognóstico amplo a respeito da condição do indivíduo (NEDER; NERY, 2002).

Em resalto, as modificações na capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (D_{CO}), decorrente do enfisema pulmonar, do aumento da resistência das vias aéreas e doença microvascular, observado em indivíduos DPOC leve (O'DONNELL; NEDER; ELBEHAIRY, 2016), podem estar relacionadas com ineficiência ventilatória durante o exercício, e este fato, pode explicar a baixa capacidade para o exercício e a limitação por dispneia apresentada por estes indivíduos. No entanto, não existem estudos que relacionem a D_{CO} em tabagistas não DPOC com a ineficiência ventilatória no exercício.

Assim, propomos estudar os efeitos da D_{CO} reduzida sobre alguns parâmetros do exercício ciclo-ergométrico incremental em tabagistas sem DPOC. Propusemos também estudar a associação entre diferentes índices de eficiência ventilatória com a capacidade aeróbia e de difusão. Nossa hipótese foi que indivíduos tabagistas, não DPOC, apresentariam uma maior ineficiência ventilatória durante o exercício quando comparados com tabagistas com D_{CO} normal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tabagismo

O tabagismo é considerado uma epidemia mundial e um importante problema para a saúde pública, sendo o principal fator de risco prevenível para doenças crônicas não transmissíveis. Trata-se de uma doença em constante expansão em todo o mundo que é resultante do consumo inveterado do tabaco e seus derivados, como os diferentes tipos de cigarros, charutos, cachimbos, *narguilé* e outros (WHO, 2008; SALVI, 2013; HOWARD, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou o uso do tabaco como a principal causa de morte, sendo responsável, por uma a cada 10 mortes entre adultos, este fato gera cerca de cinco milhões de óbitos por ano em todo o mundo e esse número pode subir para oito milhões em 2030, caso não sejam tomadas medidas de controle eficientes (WHO, 2008). No Brasil, só no ano de 2011 o tabagismo foi responsável por 147.072 óbitos o que correspondeu a 14,7% das mortes no país, a maior parte por câncer de pulmão ou DPOC (PINTO; PICHON-RIVIERE; BARDACH, 2015).

Os custos com tratamento de doenças associadas ao tabaco e a morbimortalidade são expressivos em vários países e o foco tem sido voltado para estratégias de controle do tabagismo (NEUBAUER *et al.*, 2006; ADHIKARI, *et al.*, 2008; MENDES *et al.*, 2016). No Brasil, há cerca de uma década foi implantado no Sistema Único de Saúde o Programa de Tratamento do Tabagismo que tem apresentado bom desempenho em relação ao custo/efetividade por paciente que deixa de fumar, cerca de R\$ 1.435,00, considerando-se o custo anual para o sistema público de saúde com o tratamento de doenças relacionadas com o consumo do tabaco de aproximadamente R\$ 23,37 bilhões (PINTO; PICHON-RIVIERE; BARDACH, 2015; MENDES *et al.*, 2016).

A fumaça do cigarro possui em sua composição mais de sete mil substâncias, em que a maioria delas é tóxica e expõe os indivíduos a mais de 50 doenças, como o infarto do miocárdio, DPOC e acidente vascular cerebral. Entre estas substâncias a nicotina, uma droga psicoativa, é a responsável pela dependência e pode causar danos ao sistema nervoso e ao coração. O tabagismo aumenta o risco de morte por doenças como câncer, principalmente o de pulmão, mas também, câncer na boca,

cavidade nasal, esôfago, estômago, intestino, pâncreas, próstata/ovários, ureter e outros. (WHO, 2008; HOWARD, 2014; ACS, 2015).

Os danos advindos do consumo do tabaco estão relacionados com doenças nos diferentes órgãos e sistemas do corpo humano. No sistema nervoso central a fumaça do cigarro pode gerar atrofia da massa cinzenta e predispor a demência. No sistema esquelético tabagistas tem maior risco de desenvolver osteoporose e artrite, o sistema reprodutor pode ser afetado com a infertilidade e impotência, o sistema imune torna-se menos resistente a infecções. (ACS, 2015).

No entanto, o sistema respiratório é com certeza o mais afetado pelo tabagismo. O hábito de fumar está relacionado com exacerbações de várias doenças pulmonares como a asma e a tuberculose, além de, poder aumentar o risco de morte por câncer de pulmão ou por DPOC em até 20 vezes (ACS, 2015; LUNDBÄCK *et al.*, 2003).

2.2 Tabagismo e alterações pulmonares

A exposição ativa ou passiva à fumaça do cigarro pode causar muitos danos aos pulmões que levam ao desenvolvimento de doenças pulmonares, sendo a principal delas a DPOC. Os mecanismos fisiopatológicos relacionados variam segundo as características individuais, a carga tabágica e a associação de outros fatores de risco como a fumaça e poluentes (YOSHID; TUDER, 2007; RIZZI *et al.*, 2016).

A combinação de substâncias presentes na fumaça do cigarro é a responsável por gerar inflamação nas vias aéreas através da produção de citocinas pró-inflamatórias. Linfócitos T + CD8, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos são encontrados no escarro e em toda a estrutura das vias aéreas de indivíduos expostos ao tabaco. A ação destas células relacionadas a processos inflamatórios promove a lesão e conseqüente espessamento das vias aéreas, com aumento do número de células produtoras de muco e na intensidade desta produção. As vias aéreas de menor calibre podem sofrer remodelamento pelo acréscimo na produção de tecido conjuntivo fibroso gerando seu espessamento e resultando em limitação ao fluxo aéreo (YOSHID; TUDER, 2007, VESTBO *et al.*, 2013).

O parênquima pulmonar, divergindo das vias aéreas que reagem com proliferação celular, apresenta uma resposta diferente às agressões causadas pela fumaça do cigarro. O enfisema, ou seja, a destruição irreversível das estruturas

alveolares advém de mecanismos fisiopatológicos resultantes da inflamação provocada pela fumaça, com a apoptose das células alveolares, o estresse oxidativo e a proteólise da matriz extracelular (YOSHIDA; TUDER, 2007; VESTBO *et al.*, 2013)

Alterações enfisematosas podem ser observadas precocemente em fumantes mesmo com carga tabágica baixa (RIZZI *et al.*, 2016). Exames de tomografia computadorizada confirmam o espessamento das vias aéreas e regiões de enfisema pulmonar significativas em tabagistas saudáveis, quando comparados a indivíduos que nunca fumaram (KIRBY *et al.*, 2013; REGAN *et al.*, 2015). Rizzi *et al.* (2016) demonstrou que tabagistas com baixa exposição ao tabaco apresentaram alterações na D_{CO} através da barreira alvéolo-capilar, revelando os danos iniciais, causados pelo tabagismo, no parênquima pulmonar.

A D_{CO} é um teste de função pulmonar que avalia a transferência do monóxido de carbono (CO) através da membrana alvéolo-capilar pulmonar para a hemoglobina (Hb) ao qual possui significativa afinidade. O principal fator limitante para a difusão do CO é o estado da membrana, que estará alterada em caso de distúrbios intersticiais, obstrutivos e vasculares. Trata-se de um marcador sensível principalmente para enfisema pulmonar e doença vascular pulmonar (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

As alterações fisiopatológicas pulmonares podem surgir acompanhadas de sintomas respiratórios, que comprometem a qualidade de vida e a capacidade para o exercício em tabagista. Tosse, dispneia, hipersecretividade são sintomas que podem estar relacionados ao tabagismo, mas ainda não caracterizam o diagnóstico de DPOC, por este depender de valores espirométricos definidos. Porém, já foi demonstrado que tabagistas saudáveis que apresentam tais sintomas possuem reduzida capacidade para o exercício, baixa qualidade de vida, significativo número de casos de infecções respiratórias e uso recorrente de medicações para o trato respiratório (LUNDBÄCK *et al.*, 2003; REGAN *et al.*, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016).

Independentemente da presença ou não de sintomas respiratórios, o tabagismo precisa ser combatido, pois existem projeções de que cerca de 50% dos tabagistas possam desenvolver DPOC. A cessação pode reduzir sintomas respiratórios e diminuir a taxa de declínio da função pulmonar, mas não elimina o risco do desenvolvimento desta doença. (LUNDBÄCK *et al.*, 2003, REGAN *et al.*,

2015; O'DONNELL; NEDER; ELBEHAIRY, 2016; CLINI; BEGHÉ; FABBRI *et al.*, 2016).

2.3 DPOC estágio 0 ou DPOC precoce

A DPOC é definida como uma doença crônica e progressiva em que ocorre limitação pulmonar ao fluxo aéreo decorrente de processos inflamatórios crônicos que afetam inicialmente as pequenas vias aéreas. Pode haver associação de enfisema, decorrente da destruição do parênquima pulmonar. De caráter multifatorial, prevenível e tratável a DPOC é de gravidade variável acompanhada de exacerbações e comorbidades que se relacionam com a individualidade de cada paciente (GOLD, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004).

Os sintomas respiratórios podem surgir antes do diagnóstico da doença e variam de acordo com a gravidade. Tosse crônica, expectoração, dispneia e sibilos expiratórios acompanhados ou não de sensação de opressão ou dor no peito. Sintomas sistêmicos como perda de peso, anorexia e depressão podem acompanhar o avanço da doença (GOLD, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004).

A espirometria é o principal exame para o diagnóstico. Valores obtidos após a exposição ao broncodilatador da razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) $< 0,70$ e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) $< 80\%$ do previsto confirma a limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. Após o diagnóstico, os valores obtidos na espirometria definem a classificação da gravidade da doença em: estágio I (leve), estágio II (Moderado), estágio III (Grave) e estágio IV (Muito Grave) (GOLD, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004).

A exposição a agentes nocivos, a presença de sintomas e a avaliação espirométrica são fundamentais para diagnosticar a DPOC, porém esta é uma doença muito heterogênea. Muitos tabagistas crônicos apresentam sintomas respiratórios, função física e qualidade de vida prejudicadas, porém, não são diagnosticados com DPOC por apresentarem valores espirométricos normais. Alguns autores tem chamado este grupo de “estádio 0” ou “DPOC precoce (RENNARD; DRUMMON, 2015, REGAN *et al.*, 2015). Em 2001 a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) havia incluído o “estádio 0” da doença

no relatório, porém este foi retirado alegando não haver evidencia científica completa de que estes indivíduos progridam para o estágio I da doença (GOLD, 2016).

Alguns indivíduos podem parecer ser assintomáticos, porém estes simplesmente podem ser afetados por alterações mais difíceis de serem diagnosticadas, por vezes sendo atribuídos a outros fatores como o envelhecimento. Apesar de não detectadas em avaliações clínicas, estas alterações podem levar a dificuldades em atividades de vida diária, com mudanças no estilo de vida, isolamento e depressão, afetando a qualidade de vida (PRICE *et al.*, 2011)

Portanto é de fundamental importância a detecção precoce destas alterações pulmonares iniciais em tabagistas que não preenchem os critérios atuais para o diagnóstico da doença, pois o processo de adoecimento pode já estar vigente e cabível de intervenções preveníveis para o avanço desta doença (REGAN *et al.*, 2015).

2.4 Fatores relacionados com a intolerância ao exercício no tabagismo

Os efeitos deletérios do cigarro ao organismo, muitas vezes podem não ser sentidos durante o repouso ou em atividades do dia-a-dia de leve intensidade. Porém, as demandas respiratórias, físicas e metabólicas exigidas durante o exercício físico mais intenso, podem revelar esses efeitos (KOBAYASHI *et al.*, 2004; FURLANETTO *et al.*, 2014). Fatores como a ineficiência ventilatória, a dispnéia, o sedentarismo e a presença de elevada de CO na corrente sanguínea podem estar relacionados como os mecanismos fisiopatológicos limitantes do exercício, conforme observado a seguir.

2.4.1 Ineficiência ventilatória no exercício

Durante o exercício, em indivíduos saudáveis, ocorrem alterações respiratórias fundamentais para a manutenção a homeostase metabólica. Entre estas alterações podemos citar o aumento do volume minuto expirado (VE) proporcionalmente a taxa de produção do dióxido de carbono (CO₂), deste modo a ventilação pulmonar acompanha o aumento da demanda metabólica gerada pelo exercício evitando gerar alterações no pH sanguíneo. Este mecanismo é conhecido por eficiência ventilatória (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984).

O aumento desproporcional do VE para a produção metabólica e liberação de dióxido de carbono (VCO₂) durante o exercício, ou seja, o aumento anormal do

equivalente ventilatório para o dióxido de carbono (VE/VCO_2) representa a ineficiência ventilatória. Este é um parâmetro que depende de múltiplos fatores e pode corresponder ao aumento do espaço morto fisiológico, à má regulação do controle respiratório e à acidose láctica precoce, geralmente associada a alterações pulmonares (CAVIEDES; DELGADO; SOTO, 2012).

Em indivíduos com DPOC a eficiência ventilatória encontra-se prejudicada, de modo em que pode ocorrer queda do pH sanguíneo resultante da produção excessiva de ácido láctico e aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue, principalmente em doentes mais graves (MAEKURA *et al.*, 2014). As lesões nos vasos sanguíneos, o aumento da resistência vascular e a diminuição da pré-carga ventricular direita geram locais com disparidade da relação ventilação-perfusão (V/Q), fato que associado com limitações mecânicas reduzem a tolerância ao exercício e geram a ineficiência ventilatória (NEDER *et al.*, 2015). A ineficiência ventilatória é também um importante determinante de dispneia e capacidade de exercício na insuficiência cardíaca. O mecanismo relacionado é também a baixa capacidade de perfusão pulmonar por falha na função cardíaca levando a ventilação excessiva e ineficiente no espaço morto (KEE *et al.*, 2016).

Sabe-se que em pacientes DPOC a ineficiência ventilatória associada a outros fatores como a limitação ao fluxo aéreo e hiperinsuflação dinâmica (HD) pode estar relacionada com a dispneia e menor tolerância ao exercício (CAVIEDES; DELGADO; SOTO, 2012; O'DONNELL; NEDER; ELBEHAIRY, 2016). Quanto aos tabagistas sem DPOC, há escassez de estudos relacionados com a ineficiência ventilatória. Busca-se saber se as alterações pulmonares iniciais caracterizadas pelo enfisema precoce, doença microvascular e afecção das vias aéreas de menor calibre podem estar relacionadas com a incapacidade de eliminar o CO_2 produzido pelo metabolismo durante o exercício dentro de certo limite estreito de ventilação considerada normal e seus efeitos na capacidade para o exercício.

2.4.2 Dispneia

A dispneia é a sensação de respiração desagradável e trata-se de um sintoma. Graduá-la permite a obtenção de um parâmetro independente que não é fornecido em testes pulmonares ou medido no laboratório de exercício. Além de ser importante sintoma limitador da capacidade para o exercício, pode também, afetar a

qualidade de vida e servir de marcador prognóstico para doenças crônicas, inclusive do tabagismo (CAMARGO E PEREIRA, 2010; CLINI; BEGHÉ; FABBRI *et al.*, 2016).

O recente estudo de Elberhairy *et al.* (2016) demonstrou as causas da dispneia em tabagistas sem DPOC com alteração na resistência periférica nas pequenas vias aéreas. Transparecem atualmente novos comportamentos de ajuste ventilatório pouco explorados, podendo haver um *drive* aumentado para o diafragma e recrutamento muscular em excesso como estratégia para manter o ajuste ventilatório durante o exercício e vencer a demanda imposta levando, porém, a um maior escore de dispneia.

Vários instrumentos e questionários podem ser utilizados para a avaliação da dispneia. A *Medical Research Council* modificada (mMRC) é um instrumento que avalia a falta de ar em atividades cotidianas (KOVELIS *et al.*, 2008) e a escala de Borg é um instrumento subjetivo e muito aplicado para a avaliação da dispneia durante o exercício (BORG, 1982).

2.4.3 Sedentarismo

O tabagismo afeta o desempenho no exercício e a inatividade física é um fator de risco para o decréscimo da função pulmonar em tabagistas. Esta é uma associação preocupante e bastante deletéria para a saúde. O fato de fumar muitas vezes se relaciona com menor prática de hábitos para uma vida saudável e em geral os tabagistas são menos motivados para realizar atividade física, tendendo ao sedentarismo (KOBAYASHI *et al.*, 2004; FURLANETTO *et al.*, 2014).

É importante salientar que a prática de atividade física leve a moderada pode atenuar o declínio da perda de função pulmonar em tabagistas. No entanto fumantes sem doença pulmonar diagnosticada podem não ter queixas de limitações no exercício, porque não os praticam ou mesmo não os exercem com intensidades suficientes para notar a disfunção (GARCIA-AYMERICH *et al.*, 2007).

Kobayashi *et al.* (2004) demonstraram que podem haver restrições durante o exercício submáximo relacionado com tabagismo. Estudos demonstram que tabagistas apresentam maior VE, VE/VCO₂ e concentração de lactato, além de menor pulso de oxigênio (O₂) provavelmente relacionado com o monóxido de carbono presente no cigarro.

2.4.4 Monóxido de carbono

O CO é um subproduto da combustão incompleta do tabaco e a exposição a esta substância pode provocar redução na absorção e utilização do oxigênio. A hemoglobina, proteína sanguínea responsável pelo transporte e distribuição tecidual do O₂, possui uma afinidade maior com o CO, gerando com grande facilidade e difícil reversão o composto carboxihemoglobina. Com o CO associado à Hb no lugar do O₂, a captação máxima de oxigênio (VO_{2máx}) diminui e torna-se ineficiente, inclusive no tecido muscular (HOYT, 2013).

A mioglobina, proteína muscular transportadora de oxigênio para as mitocôndrias musculares, também apresenta maior afinidade com o CO, cerca de 200 vezes maior. Novamente, a associação com o monóxido de carbono, também irá prejudicar o fornecimento adequado de oxigênio, limitando a produção de adenosina trifosfato conduzindo a uma geração de energia não oxidativa. Este declínio na disponibilidade de O₂ terá repercussão especialmente durante a prática de atividades físicas (HOYT, 2013).

O ineficiente sistema de transporte e fornecimento de oxigênio inibe a função mitocondrial em tabagistas. O fumo expõe as mitocôndrias a substâncias oxidativas que lesam o DNA mitocondrial de células cardíacas e musculares. Desta forma, a obtenção de energia passa a ocorrer pelo meio anaeróbio, já que há um reduzido número de mitocôndrias e um ineficiente transporte de O₂. O produto final deste processo é o ácido láctico que aumenta a acidez do sangue e compromete a tolerância aeróbia e a capacidade para o exercício (PAPATHANASIOU *et al.*, 2014).

O consumo de um único cigarro já promove tais efeitos, principalmente devido ao déficit no transporte e captação de O₂. Esta redução na capacidade máxima de exercício e a tolerância ao exercício prejudicada foram registradas em tabagistas saudáveis (KOBAYASHI *et al.*, 2004; TZANI *et al.*, 2008; FURLANETTO *et al.*, 2014).

2.5 Aspectos sociais e de qualidade de vida

O tabagismo é uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade em todo o mundo, um significativo problema econômico e de saúde pública. Há uma grande concentração de estudos em relação aos efeitos do tabagismo na saúde física, e uma menor apreciação em sua relação com os

aspectos psicológicos, sociais e emocionais, embora haja evidências que o tabaco é nocivo para a saúde mental e um fator de risco para a depressão (STAFFORD; BERK; JACKSON, 2013).

Há considerável escassez e ampla variedade metodológica em estudos que relacionam o tabagismo com a qualidade de vida, apesar de que estes estudos são relevantes para auxiliar no planejamento de intervenções antitabagismo. No entanto há um parecer consistente de que o tabaco afeta negativamente aspectos relacionados com a qualidade de vida dos tabagistas (VOGL *et al.*, 2012).

Stafford, Berk e Jackson (2013), demonstraram que tabagistas que interrompem o vício apresentam melhora na qualidade de vida entre seis meses e um ano sem o tabaco. Já Coste *et al.* (2014) identificaram melhoras na qualidade de vida de 2 há 5 anos após interrupção do consumo do tabaco. Estes autores também demonstraram que indivíduos do sexo feminino e aqueles com carga tabágica maior têm piores resultados de qualidade de vida avaliados pelo questionário *Medical Outcomes Study 36* (SF-36).

Utilizado de modo amplo para análise de qualidade de vida, o SF-36 é um questionário que envolve várias áreas da saúde que podem ser afetadas pelo tabagismo (COSTE *et al.*, 2014). Sua avaliação se dá de forma multidimensional é de fácil compreensão e foi traduzido para o português e validado no Brasil por Ciconelli *et al.* (1999). Este instrumento engloba aspectos emocionais, sociais, da capacidade funcional e física, dor, estado de saúde, vitalidade e saúde mental.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas em repouso e no exercício em indivíduos tabagistas com capacidade de difusão reduzida sem DPOC.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar um grupo de indivíduos tabagistas com $D_{CO} < \text{limite inferior da normalidade (LIN)}$ com um grupo de tabagistas com $D_{CO} > \text{LIN}$ quanto à resistência das vias aéreas, valores de volumes e capacidades pulmonares, presença de hiperinsuflação pulmonar, nível de atividade física e a qualidade de vida.
- Avaliar os efeitos da D_{CO} reduzida sobre parâmetros do exercício cicloergômetro incremental.
- Comparar diferentes índices de eficiência ventilatória com a capacidade de difusão e capacidade aeróbia.
- Propor um novo marcador de eficiência ventilatória – Eficiência na Eliminação de Dióxido de Carbono *Slope* (COES – *Carbon Dioxide Output Efficient Slope*).

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo analítico com coleta prospectiva de dados com amostragem por julgamento, realizada no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo Hospital Universitário. Foram recrutados indivíduos motivados em parar de fumar participantes do Programa de Tratamento do Tabagismo. Os indivíduos eram convidados ainda nas primeiras visitas ao ambulatório, quando ainda não haviam cessado o hábito de fumar. Primeiramente, eram examinados pela equipe de pesquisa constituído por fisioterapeuta e médico pneumologista. Na primeira visita aplicavam os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos, baseados em entrevista e exame clínico detalhado.

Foram recrutados por ordem de comparecimento ao ambulatório 15 pacientes com intensidade de tabagismo > 20 anos/maço sem co-morbidades importantes, ausência comprovada de DPOC e capacidade de difusão reduzida $D_{CO} < LIN$. Outros 15 pacientes com as mesmas características, mas com $D_{CO} > LIN$ foram convidados como controles. Desta forma, os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram o termo consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob o protocolo número 1.345.758 (Anexo 1).

Na primeira visita, para caracterização da amostra, foram coletados dados de anamnese, exame físico, aferição de medidas antropométricas e foram aplicados os questionários de avaliação do nível de dispneia - mMRC (Apêndice 2), nível de atividade física - *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) – *short form* (Apêndice 3) e nível de qualidade de vida - SF-36 (Apêndice 4).

Na sequência e segundo técnica padronizada foram realizados: oscilometria de impulso e espirometria pré/pós Broncodilatador. O exame de oscilometria de impulso oferece uma abordagem detalhada para investigar as propriedades mecânicas do sistema respiratório. Trata-se de um método que caracteriza a impedância respiratória e seus dois componentes a resistência e a reatância do sistema respiratório (FARIA *et al.*, 2009). A espirometria é um exame que avalia o fluxo de ar e os volumes inspirado e expirado durante uma manobra respiratória forçada. São coletadas variáveis como a capacidade pulmonar total (CPT), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo

(VEF₁), fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}) e a relação CVF/ VEF₁ (PEREIRA, 2002).

Após período maior que quatro horas realizamos a medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio (*Multiple-Breath Nitrogen Washout - MBNW*) que se trata de um exame que determina valores volumétricos pulmonares como o volume residual (VR) e a capacidade residual funcional (CRF) (BARRETO; CAVALAZZI, 2002). O teste D_{CO} também foi realizado nesta visita e é um exame que mensura a transferência do CO inspirado até o volume capilar pulmonar. As variáveis obtidas neste exame são a capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{CO}) e a razão entre a D_{CO} e a ventilação alveolar (D_{CO}/VA) (NEDER; NERY, 2002).

Para realização desses testes os participantes eram orientados a evitarem o uso do tabaco na noite anterior e na manhã do teste. Antes de cada teste os sistemas eram cuidadosamente calibrados. Os valores mensurados e limites inferiores da normalidade para espirometria, MBNW e D_{CO} foram obtidos valores preditos nacionais.

Em segunda visita foi realizado o TECP com medidas seriadas de capacidade inspiratória (CI). O TECP é uma associação de um teste ergométrico com medidas de parâmetros respiratórios, cardíacos e metabólicos, entre eles: carga, volume corrente e minuto (VC e VE), consumo de oxigênio (VO₂), frequência respiratória e cardíaca (*f* e FC), tempos respiratórios, CI, limiar de lactato (VO_{2θL}), pressão expirada de CO₂ e O₂ (PETCO₂ e PETO₂), saturação de oxigênio (SpO₂), pulso de O₂ (PuO₂), pressão arterial e percepção de esforço e dispneia, mensurados durante e no pico do esforço físico.

Todos os exames foram realizados sempre pela manhã em laboratório e com temperatura controlada, de forma a assegurar a estabilidade e todas as condições físicas dos indivíduos. Estes foram instruídos de se absterem de estimulantes como café, chocolate, chá etc., além de permanecerem sem fumar desde o despertar.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

4.1.1 Inclusão

- Indivíduos entre 40 e 65 anos de idade.
- Tabagistas que consomem mais de 20 anos/maço.
- Indivíduos com VEF₁/CVF > LIN pós broncodilatador.

- Ausência de dispneia significativa durante atividades de vida diária.
- Indivíduos capazes de realizar testes de esforço e aptos do ponto de vista cardiovascular e metabólico para o mesmo.

4.1.2 - Exclusão

- Indivíduos com $VEF_1/CVF < LIN$ pós broncodilatador.
- História de asma brônquica, outra doença pulmonar, ou broncoespasmo esporádico, doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença neuromuscular.
- Ter apresentado infecção de trato respiratório nas últimas quatro semanas.
- Uso de broncodilatadores ou similares.
- Fazer parte de programa regular de atividade física.
- Incapacidade para realizar exercício ou qualquer outro teste incluído na pesquisa.

4.2 - Oscilometria de impulso

A oscilometria de impulso foi realizada com os indivíduos na posição sentada. O nariz foi ocluído com um clipe nasal apropriado. O bocal foi posicionado entre os lábios, evitando-se o escape de ar pelos cantos da boca. Foram realizadas orientações quanto à posição adequada da língua e a contenção das bochechas com as mãos pelo próprio indivíduo. Pediu-se para realizarem respiração tranquila em níveis de volume corrente, foram repetidas três medidas com valores mínimos de coerência de 0.9, para obtenção da média das mensurações (FARIA *et al.*, 2009; SHIRAI; KUROSAWA, 2015). Durante 30 segundos foram enviados impulsos sonoros que permitiam a avaliação da resistência total medida a 5 Hz, reactância medida a 5 Hz e frequência de ressonância (OOSTVEEN, *et al.*, 2003). Foi utilizado o aparelho Masterscreen, Sensor Medics (Yorba Linda, California).

4.3 - Espirometria

A espirometria e o teste broncodilatador foram realizados conforme as diretrizes para testes de função pulmonar (DTFP) (NEDER; NERY, 2002). Com início

abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos de manobra expiratória forçada, acompanhando na tela em tempo real a curva volume/tempo e a curva fluxo/volume. Interrompíamos o exame quando alcançávamos três curvas e valores aceitáveis e duas reprodutíveis. Observamos os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP, sendo que entre as curvas aceitáveis os dois maiores valores de capacidade vital forçada (CVF) e VEF_1 não deveriam diferir mais do que 150 mL, eram escolhidas maior CVF em volume (L) e o VEF_1 sendo o maior valor dentre as curvas aceitáveis que tivessem o pico de fluxo expiratório variando menos que 10%. O teste broncodilatador foi feito com 400 mcg de salbutamol *spray*. Foi utilizado espirômetro marca Vmax 22d, Sensor Medics (Yorba Linda, Canadá). Os resultados foram expressos também em porcentagem do predito para população brasileira (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

4.4 Teste de difusão por respiração única do monóxido de carbono

Realizado conforme as DTFP, em sistema de respiração única por sustentação em 10 segundos, em aparelho marca COSMED, Roma, Itália, 2010. Os pacientes sentados de maneira confortável e com *clip* nasal, após treinamento, foram incentivados a fazer de três a cinco respirações em volume corrente, respirando através de pneumotacógrafo apropriado e tendo a boca adaptada a um filtro biológico para proteção. Após isto, foram incentivados a exalar todo ar dos pulmões e imediatamente (quando então era aberta a válvula automaticamente) realizar uma inspiração máxima (em menos de 4 segundos) e sustentação desta por exatamente 10 segundos (sinalizados por sinal visual e sonoro no computador), quando então exalavam o ar dos pulmões. É importante frisar que foram obtidas como média os dois melhores testes, sendo feitos intervalos de 30 minutos entre as aferições de modo que não representam risco de intoxicação pelo agente atestado pelo fabricante e pela literatura (NEDER; NERY, 2002; BRUSASCO; CRAPO; VIEGI, 2005). Os resultados foram corrigidos para o nível de Hb, porém sem ajuste para nível de carboxihemoglobina e foram expressos também em porcentagem do predito para população brasileira (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

4.5 Medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio

Foram realizadas utilizando-se um circuito aberto, em sistema com inalação em respirações múltiplas de oxigênio (Vmax 22d, Sensor Medics, Yorba Linda,

Canadá) com um software. A determinação de nitrogênio (N_2) foi realizada com uma técnica indireta. O O_2 e CO_2 eram medidos durante o teste e o N_2 era então calculado com base na lei de Dalton das pressões parciais. O indivíduo em postura sentada respirava 100% de O_2 por meio de um bocal utilizando-se de um clipe e realizava uma expiração máxima para mensuração dos gases exalados e posterior cálculo da concentração de N_2 nos pulmões. Os resultados foram expressos também em porcentagem do predito para população brasileira (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

4.6 Teste de exercício cardiopulmonar incremental com medidas seriadas de capacidade inspiratória

Para o TECP utilizamos os critérios e protocolos indicados nas DTFP após familiarização com ciclo-ergômetro. Os testes foram realizados por meio do sistema metabólico Vmáx229 *encore*, integrado a ciclo-ergômetro modelo Viasprint 200 (Sensor Medics, Yorba Linda, Canadá) e eletrocardiograma (ECG) de 12 canais (Cardiosoft™, GE medical systems, Milwaukee, USA). O sistema foi calibrado antes de cada teste com gases de alta precisão (Gama-Gases, São Paulo, Brasil) em dois pontos e o ciclo-ergômetro testado por meio de sistema de verificação da precisão da carga (± 1 Watts). Por meio de um sensor de massa de fio aquecido de alta precisão (resistência 0.5 cmH₂O/L/s) e adequadamente calibrado foi obtido uma espirometria padrão e medidas de CI em repouso, seguidas de medidas seriadas a cada dois minutos, sendo estas realizadas nos últimos 15 segundos precedendo novo incremento de carga e no pico do exercícios.

Por meio de um protocolo incremental em degrau com incremento de 10-15 Watts/min foi obtido o consumo de oxigênio (VO_2), VCO_2 e VE e O_2/CO_2 exalado respiração por respiração. Os indivíduos foram monitorizados quanto a alterações de ECG, oximetria de pulso e pressão arterial até o máximo de esforço subjetivo a uma ciclagem de 50 RPM. Antes do início do teste os indivíduos foram treinados quanto à aplicação da escala de esforço percebido de Borg, para indicarem a percepção de dispneia e esforço muscular em membros inferiores durante o exercício. A escala foi aplicada a cada dois minutos, sendo estas realizadas nos últimos 15 segundos precedendo novo incremento de carga e no pico do exercício. Os resultados foram expressos também em porcentagem do predito para população brasileira (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

4.6.1 Análise dos dados do TECP

Os dados do TECP foram coletados em uma planilha excel®, sendo computados em intervalos médios de 10 segundos. A VO_2 pico foi definida como a média da VO_2 dos últimos 20 segundos e carga máxima alcançada. Para os parâmetros relacionados com a eficiência ventilatória, o nadir da relação VE/VCO_2 foi definido como o menor valor que precedia o aparecimento dos valores correspondentes ao ponto de compensação respiratória (PCR). O VE/VCO_2 slope foi calculado como o coeficiente de regressão linear da relação. Baseados nos conceitos de *Oxygen Uptake Efficiency Slope* (OUES) (BABA *et al.*, 1996), que leva em consideração que um desvio da VE após a PCR impõe uma imprecisão na avaliação do slope da VE/VO_2 , realizamos uma conversão logarítmica da VE (Log10 VE) antes de plotar uma relação com variável dependente VCO_2 e obter seu coeficiente “m” na relação $VCO_2=m*\log_{10} VE+B$. Assim, o coeficiente “m” foi provisoriamente denominado COES. A vantagem de estabelecer tal relação, como se verificaram em vários estudos para o OUES (BABA *et al.*, 1996, HOLLENBERG; TAGER, 2000) é que obtém-se uma solução matemática linear para o desvio da VE, ao mesmo tempo, no caso do COES, obtém-se um valor de eficiência ventilatório como uma taxa, pois considera-se que há um incremento conhecido de VCO_2 para cada aumento fixo de 10x na VE. (BABA *et al.*, 1996)

4.7 Questionários de qualidade de vida, atividade física e dispneia

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o questionário SF-36 (Short-Form Health Survey). Este instrumento que avalia a qualidade de vida de forma multidimensional é de fácil compreensão e foi validado no Brasil por Ciconelli *et al.* (1999). Este instrumento engloba aspectos emocionais, sociais, da capacidade funcional e física, dor, estado de saúde, vitalidade e saúde mental. O score final deste instrumento varia de zero a 100, onde zero é o pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde.

O nível de atividade física foi avaliado com o instrumento IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), criado pela OMS e validado no Brasil por Matsudo *et al.* (2001). Este questionário possibilita estimar o tempo gasto com atividades físicas no dia-dia, como no trabalho, transporte, tarefas domésticas, lazer e atividades passivas, realizadas na posição sentada.

A avaliação da limitação imposta pela dispneia em atividades do cotidiano foi realizada com a escala mMRC. Este é um instrumento utilizado na literatura nacional e internacional, de fácil aplicabilidade e compreensão. A escala é composta por cinco itens com valores de 0 (sem problemas de falta de ar exceto com exercício intenso) a 4 (muita falta de ar para sair de casa, ou falta de ar quando tira ou veste a roupa), em que o indivíduo avaliado indica o valor que corresponde ao nível de dispneia experimentado durante atividades de vida diária (KOVELIS et al., 2008).

4.8 Análise estatística

Baseado em estudo anterior (CAVIEDES; DELGADO; SOTO, 2012) foi calculado que uma composição de no mínimo 13 indivíduos em cada grupo teria um poder > 80%, a um nível de $\alpha = 0,05$ (two-tailed), para se verificar uma diferença de 20% na relação VE/VCO_2 slope entre os grupos, como um desvio padrão de ± 3 . No presente estudo foram selecionados 15 paciente para cada grupo. Os dados foram descritos como média \pm desvio padrão ou outro conforme indicado. Os resultados foram analisados quanto à normalidade da distribuição pelo teste Shapiro-Wilk e preferencialmente analisados por Teste T não pareado na comparação entre grupos para as variáveis em repouso e em taxa de iso-potência (mesma carga de trabalho entre os grupos) durante o exercício. Alguns valores foram analisados após normalização por transformação logarítmica ou Teste Mann-Whitney quando não normalizado. Testes de correlação momento-produto de Pearson para a amostra total (n=30) foram realizados. Os dados foram analisados em programa estatístico Sigma-Plot 12.0 e os gráficos construídos a partir do programa GraphPad Prisma 6.0 e sendo considerada diferença significativa um $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 30 indivíduos tabagistas, estes foram divididos em dois grupos pareados de forma relativamente homogênea quanto as variáveis demográficas. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos em relação à quantidade de pessoas segundo gênero e médias de idade, altura, peso, Índice de massa corpórea (IMC), Hb e consumo de cigarro. Do mesmo modo não houve diferença nos escores mMRC, níveis de atividade física diária e qualidade de vida entre os grupos. Estes resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1: Idade, gênero e variáveis clínicas em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$.

Variável	Tabagistas com $D_{CO} < LIN$	Tabagistas com $D_{CO} > LIN$	p
Idade, (anos)	54,73±7,01	54,20± 8,19	0,42
Gênero, (M:F)	7:8	8:7	1,00
Peso, (Kg)	67,60±14,69	74,62±10,21	0,07
Altura, (cm)	163,86±9,03	164,60±7,25	0,40
IMC, (Kg.m ⁻²)	25,06±4,42	27,42±3,98	0,07
Hb, (g/dL)	14,57±1,36	14,85±1,30	0,28
Carga tabágica (Anos/maço)	41,40±15,64	49,03±34,47	0,22
mMRC, (0-4)	0,40±0,73	0,33±0,48	0,38
SF-36, (Domínios)	634,83±74,36	594,36±138,81	1,00
IPAQ			
Inativo/ Minimamente ativo/ Ativo	9/6/0	7/7/1	0,80
MET	844,83±676,62	974,93±961,93	0,83

IMC: Índice de massa corpórea, HB: hemoglobina, MMRC: Modified Medical Research Council, SF-36: Medical Outcomes Study 36, PAQ: International Physical Activity Questionnaire, MET: Equivalente metabólico da tarefa. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média ou quantidade de indivíduos (sexo e IPAQ). Considerando um nível de significância com o valor de $p < 0,05$. Variáveis sexo e IPAQ calculados através do teste Qui-quadrado.

A Tabela 2 contem os resultados de função pulmonar em repouso. Não houve diferença ($p > 0,05$) entre os grupos nos resultados obtidos nos exames de espirometria, capacidade inspiratória, medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio e oscilometria de impulso. Os participantes eram pouco sintomáticos e sem sinais de doença de pequenas vias aéreas, como se pode constatar nos valores de $FEF_{25-75\%}$, (% Previsto) e resultados de oscilometria de impulso. A exceção foi observada nos valores da D_{CO} , que atingiram um valor médio de 71,2±9,3 do predito no grupo $D_{CO} < LIN$ e 95,3±10,5 do predito no grupo $D_{CO} > LIN$.

Tabela 2: Variáveis da função pulmonar em repouso em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$.

Variável	Tabagistas com $D_{CO} < LIN$	Tabagistas com $D_{CO} > LIN$	P
Pós-broncodilatador			
VEF ₁ , (L)	2,78±0,79	2,94± 0,75	0,28
VEF ₁ /CVF, (%)	78,40±4,91	78,80±5,67	0,41
Pré-broncodilatador			
VEF ₁ ,(L)	2,73±0,78	2,86±0,77	0,33
VEF ₁ , (% Previsto)	91,31±11,71	92,21±14,32	0,42
VEF ₁ /CVF, (%)	77,06±4,00	77,86±5,20	0,32
FEF _{25-75%}	2,51±0,91	2,72±1,22	0,27
FEF _{25-75%} , (% Previsto)	119,14±32,92	120,98±47,28	0,21
CI, (L)	2,26±0,60	2,64±0,61	0,30
CI, (% Previsto)	82,93±13,78	90,13±12,49	0,07
CPT, (L)	5,12±1,21	5,21±1,13	0,41
CI/CPT, (%)	49,66±8,67	55,34±12,75	0,08
CRF,(L)	2,83±0,86	2,55±0,91	0,19
VR, (L)	1,51±0,49	1,43±0,77	0,52
VR, (% Previsto)	90,60±32,41	84,41±46,40	0,33
R5, (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s ⁻¹)	3,27±0,91	3,24±0,71	0,45
R5-R20 (%R5)	11,86±6,60	14,87±6,31	0,10
X5, (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s ⁻¹)	-1,12±0,32	-1,08±0,38	0,39
Fres, (Hz)	13,87±2,77	15,60±2,77	0,05
D _{CO} , (mL.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	19,03±4,35	25,23±4,78	< 0,01
D _{CO} , (% Previsto)	71,20±9,34	95,26±10,49	< 0,01
D _{CO} /VA, (mL.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹ .L ⁻¹)	3,96±0,66	4,73±0,42	< 0,01
D _{CO} /VA, (% Previsto)	80,73±11,37	99,53 ±10,53	< 0,01

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF₁/CVF: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada, CI: capacidade inspiratória, CPT: capacidade pulmonar total, CI/CPT: relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total, CRF: capacidade residual funcional, VR: volume residual, R5: resistência das vias aéreas à 5 Hz, R5-R20: diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz, X5: reatância das vias aéreas à 5 Hz, Fres: frequência de ressonância, D_{CO}: capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono, D_{CO}/VA: razão entre capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono e ventilação alveolar. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de p < 0,05.

Observou-se diferença significativa para o grupo o $D_{CO} < LIN$ ($p < 0,05$) de VE/VO₂ e PETO₂ nas cargas 40 e 60 Watts, na variável VE/VCO₂ houve diferença significativa a partir de 40 watts até o pico do exercício, e para PETCO₂ houve diferença aos 40 e 60 watts para o grupo com $D_{CO} > LIN$, conforme Figura 1.

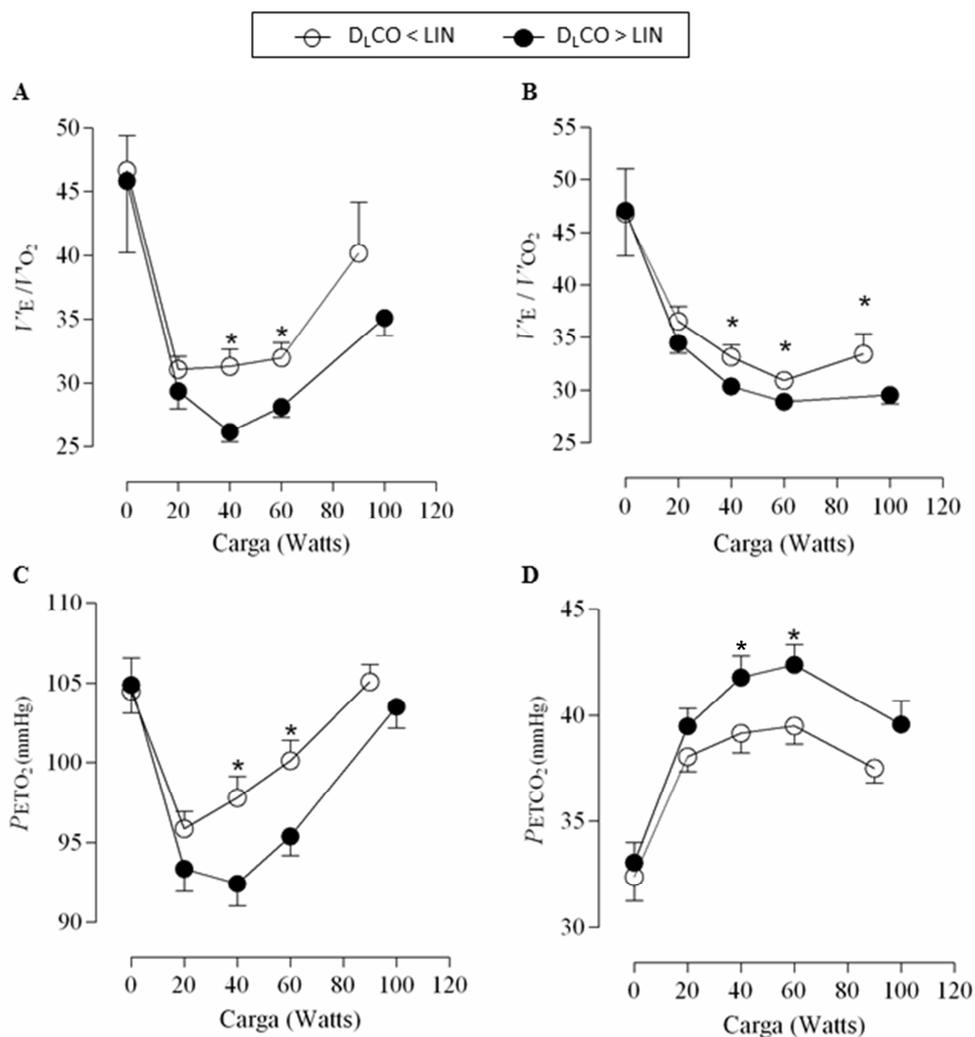


Figura 1. Valores de VE/VO_2 (A), VE/VCO_2 (B), P_{ETO_2} (C) e P_{ETCO_2} (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO} < LIN$ e $D_{CO} > LIN$. Cada símbolo representa à média iso-potência e a barra o erro padrão da média. *Diferença significativa entre os grupos na mesma carga ($p < 0,05$).

A percepção de dispneia, esforço com os membros inferiores e o pulso de O_2 manteve-se sem diferença significativa entre os grupos durante todo o teste de exercício. No entanto a relação CI/CPT apresentou diferença significativa para o grupo o $D_{CO} < LIN$ ($p < 0,05$) na carga de 60 watts e no pico do exercício. Estes resultados estão representados na Figura 2.

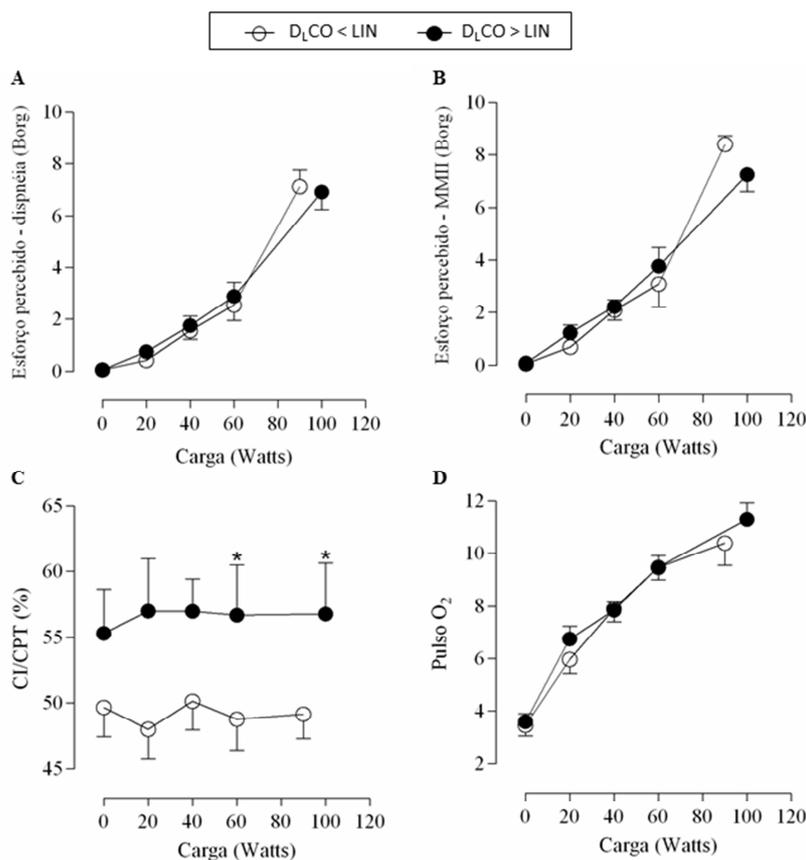


Figura 2. Valores de esforço percebido – dispnéia (Borg) (A), esforço percebido – membros inferiores (MMII) (Borg) (B), CI/CPT (C) e Pulso O_2 (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO} < LIN$ e $D_{CO} > LIN$. Cada símbolo representa à média iso-potência e a barra o erro padrão da média. *Diferença significativa entre os grupos na mesma carga ($p < 0,05$).

Os resultados referentes às medidas no pico do teste de exercício incremental com ciclo ergômetro estão reunidos na Tabela 3. O grupo $D_{CO} < LIN$ apresentou menor resposta geral no pico do exercício, menor resposta pressórica, menor frequência cardíaca e pior percepção de esforço respiratório e nos membros inferiores, porém todos sem alcançar diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos. No pico do exercício somente a variável VE/VCO_2 , foi significativamente aumentada para o grupo $D_{CO} < LIN$.

Do mesmo modo, todos os outros parâmetros de eficiência ventilatória estudados durante o teste de exercício no cicloergômetro, apresentados na Tabela 4 foram significativamente diferentes entre os grupos, com menor eficiência ventilatória no grupo $D_{CO} < LIN$ ($p > 0,05$).

Tabela 3: Variáveis medidas no pico do teste de exercício incremental com ciclo ergômetro limitado por sintomas em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$.

Variável	Tabagistas com $D_{CO} < LIN$	Tabagistas com $D_{CO} > LIN$	P
Carga, (W)	91,53±22,67	104,60±21,75	0,59
Variáveis ventilatórias			
VE , (L.min ⁻¹)	50,68±12,18	56,36±14,58	0,12
V_C , (L)	1,55±0,41	1,81±0,46	0,06
f , (irpm)	33,90±5,13	31,90±5,17	0,14
TI , (s)	0,91±0,27	0,89±0,13	0,56
TE , (s)	1,02±0,19	1,05±0,21	0,40
$TI/TTOT$	0,48±0,13	0,45±0,03	0,20
CI , (L)	2,29±1,98	2,60±2,26	0,15
CI/CPT , (%)	49,15±7,24	56,83±14,74	0,04
ΔCI , (mL)	1,33±0,30	81,30±0,31	0,21
Variáveis metabólicas			
VO_2 , (L.min ⁻¹)	1,38±0,42	1,63±0,43	0,04
$VO_{2\theta L}$	0,73±0,29	0,85±0,27	0,15
$VO_{2\theta L}$, (% Previsto)	46,08±9,73	53,85±17,66	0,09
VE / VO_2	40,25±15,56	35,17±5,58	0,22
VE / VCO_2	33,46±7,30	29,60±3,28	0,01
$PETCO_2$, (mmHg)	39,58±4,36	37,52±2,74	0,06
$PETO_2$, (mmHg)	105,10±4,21	103,52±5,18	0,18
SpO_2 , (%)	97,12±0,73	97,04±0,75	0,82
ΔSpO_2 , (%)	-0,26±0,96	0,2±0,86	0,08
FC , (bpm)	137,40±13,72	145,80±17,61	0,08
PAS , (mmHg)	174,00±35,42	194,00±21,31	0,03
PAD , (mmHg)	96,7±15,9	109,33±32,40	0,13
PuO_2 , (mL.min ⁻¹ .bat ⁻¹)	10,40±3,29	11,31±2,42	0,19
Variáveis de percepção do esforço			
Esforço percebido – dispneia, (Borg)	7,13±2,44	6,93±2,63	0,79
Esforço percebido – MMII, (Borg)	9,00±7,00	7,01±6,01	0,19

VE : Volume minuto expirado, V_C : volume corrente, f : frequência respiratória, TI : tempo inspiratório, TE : tempo expiratório, $TI/TTOT$: razão entre o tempo inspiratório e tempo total, CI : capacidade inspiratória, FC : frequência cardíaca, $TI/TTOT$: tempo inspiratório, CI/CPT : relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total, ΔCI : diferença entre capacidade inspiratória basal e no pico do exercício, VO_2 : consumo de oxigênio, θ_L : limiar de lactato estimado, VE/VO_2 : equivalente respiratório para oxigênio, VE/VCO_2 : equivalente respiratório para dióxido de carbono, $PETCO_2$: pressão parcial de dióxido de carbono ao final de expiração, $PETO_2$: pressão expirada de oxigênio, SpO_2 : saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso, ΔSpO_2 : diferença entre a saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso de repouso e do pico do exercício, FC : frequência cardíaca, PAS : pressão arterial sistólica, PAD : pressão arterial diastólica, PuO_2 : pulso de oxigênio, MMII: membros inferiores. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de $p < 0,05$.

Tabela 4: Variáveis medidas durante o teste de exercício incremental com ciclo ergômetro limitado por sintomas em tabagistas com valores de $D_{CO} < LIN$ e tabagistas com $D_{CO} > LIN$.

Variável	Tabagistas com $D_{CO} < LIN$	Tabagistas com $D_{CO} > LIN$	P
VE / V_{CO_2} slope	28,30±2,32	26,20±2,72	0,02
VE / V_{CO_2} nadir	29,47±3,09	27,46±2,03	0,04
COES (V_{CO_2}/Log^{VE} slope)	21,08.10 ² ±4,30.10 ²	25,54.10 ² ±5,40.10 ²	0,01

VE/ V_{CO_2} slope: Equivalente ventilatório para dióxido de carbono slope, VE/ V_{CO_2} nadir: equivalente ventilatório para dióxido de carbono nadir, COES Eficiência ventilatória para dióxido de carbono slope. Os resultados estão apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de $p < 0,05$.

Na Figura 3 observa-se diferença significativa entre os grupos nas cargas de 40 e 60 Watts para as variáveis FR e VE respectivamente, coletadas durante o teste de exercício cardiopulmonar, ambos maiores para o grupo $D_{CO} < LIN$ ($p < 0,05$). O VO_2 apresentou diferença no pico do exercício e o VC e o não diferiu de modo significativo entre os grupos ($p < 0,05$).

Na análise de correlação observou-se associação mais robusta da D_{CO} ($r=0,706$, $p < 0,0001$) e VO_2 ($r=0,878$, $p < 0,0001$) com COES comparado aos outros marcadores de ineficiência ventilatória (Figura 4).

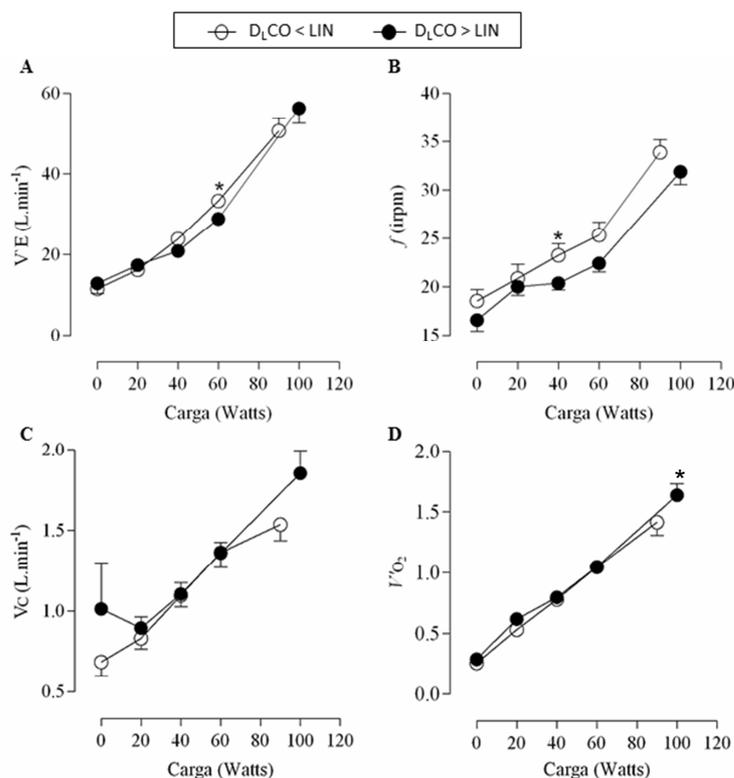


Figura 3. Valores de VE (A), f (Borg) (B), VC (C) e VO_2 (D) em relação à carga em watts durante o TECP, obtidos nos grupos $D_{CO} < LIN$ e $D_{CO} > LIN$. Cada símbolo representa à média iso-potência e a barra o erro padrão da média. *Diferença significativa entre os grupos na mesma carga ($p < 0,05$).

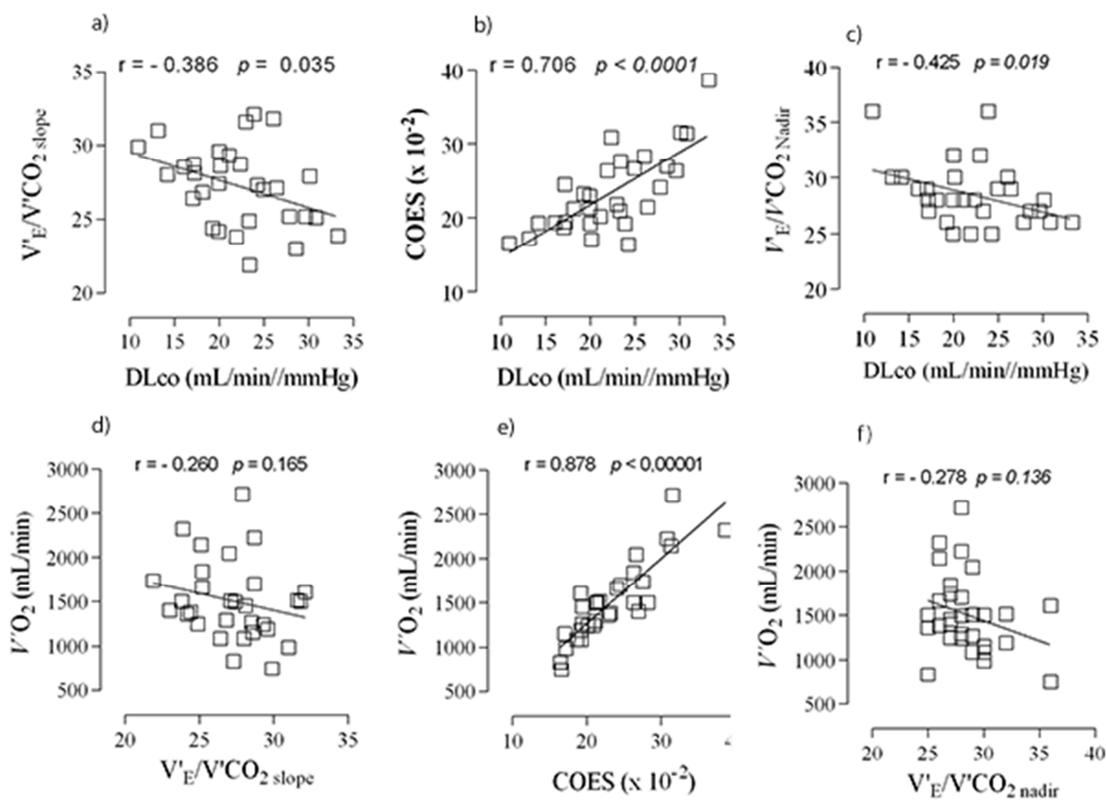


Figura 4. Gráficos de dispersão apresentando: correlação linear entre $VE/VCO_2 \text{ slope}$ e D_{CO} (A), $COES$ e D_{CO} (B), $VE/VCO_2 \text{ nadir}$ e D_{CO} (C), VO_2 e $VE/VCO_2 \text{ slope}$ (D), VO_2 e $COES$ (E), VO_2 e $VE/VCO_2 \text{ nadir}$ (F) obtidos nos grupos $D_{CO} < LIN$ e $D_{CO} > LIN$. O valor de p apresentado é aquele no teste de correlação linear de Pearson e o valor de r corresponde ao coeficiente de correlação linear. A linha representa a linha de regressão linear.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou a ineficiência ventilatória e precoce durante o exercício em indivíduos tabagistas sem DPOC com alteração leve da capacidade de difusão, sem interferir na percepção de dispneia. Paralelamente, uma nova proposta de avaliação da eficiência ventilatória (COES) mostrou-se mais robusta na sua relação com importantes marcadores tradicionais de capacidade aeróbia (VO_2) e limitação de trocas gasosas (D_{CO}).

O estudo dos efeitos deletérios do tabagismo em indivíduos sem DPOC e assintomático, permite a detecção precoce de alterações pulmonares que podem afetar a saúde e qualidade de vida destes indivíduos. Apesar de o critério proposto pelo GOLD para o diagnóstico da DPOC ser o valor fixo de $VEF_1/CVF < 0,70$, optamos por utilizar a alternativa baseada em uma relação VEF_1/CVF menor que o LIN, para exclusão de indivíduos com DPOC do estudo. Esta forma de avaliação minimiza os vieses relacionados à idade e reflete melhor as limitações irreversíveis do fluxo aéreo (VOLLMER *et al.*, 2009; HARDIE *et al.* 2002). Apesar de a abordagem com valor fixo dos parâmetros da espirometria ser de mais fácil aplicação, alguns autores tem recomendado a definição baseada nos LIN, tornando o diagnóstico individualizado e mais criterioso (VOLLMER *et al.*, 2009; CERVERI, *et al.*, 2008).

A D_{CO} avalia a capacidade de troca gasosa pulmonar, sendo uma representação das condições do parênquima pulmonar, presença de doença das vias aéreas e da microcirculação. O estudo de Harvey *et al.* (2015), avaliou tabagistas com valores espirométricos normais e encontraram 17% destes com D_{CO} reduzida, já o estudo de Kirby *et al.* (2015) encontrou 50%. Um fator importante a ser destacado é o fato de que a D_{CO} baixa é um marcador importante para o desenvolvimento da DPOC em tabagistas (HARVEY *et al.* 2015).

A relação da D_{CO} com a presença de áreas de enfisema possui boa correlação com análise do parênquima pulmonar por meio de tomografia computadorizada. Estudos utilizando este método demonstram que fumantes com espirometria normal e baixa D_{CO} possuem áreas de enfisema já estabelecidas (KIRBY *et al.*, 2015; KLEIN *et al.*, 1992, GURNEY *et al.*, 1992). Em contrapartida a D_{CO} reflete a superfície disponível para troca gasosa, retratando a disponibilidade de vasos sanguíneos, de sangue e da espessura capilar (KIRBY *et al.*, 2015).

No estudo realizado por Gläser *et al.* (2011) observou-se que a função endotelial periférica prejudicada e a diminuição da dilatação mediada pelo fluxo foram associadas com menor D_{CO} em fumantes. Além disso, o tabagismo pode estar associado à rarefação capilar e disfunção mitocondrial que, em associação, com controle vascular afetado, pode prejudicar o fornecimento e utilização de O_2 muscular. Deste modo a D_{CO} reduzida pode servir como um marcador de disfunção microvascular sistêmica mais extensa cujas consequências deletérias são aumentadas sob o estresse do exercício (GLÄSER *et al.*, 2011).

A D_{CO} reduzida em tabagistas sem DPOC associa-se frequentemente a maior grau de sintomatologia, dispneia no exercício e progressão para DPOC quando associado ao aumento da resistência das vias aéreas e hiperinsuflação dinâmica (KIRBY *et al.*, 2013; HARVEY *et al.*, 2015; ELBERHAIRY *et al.*, 2016). O presente estudo realizou minuciosa avaliação das vias aéreas de pequenos calibres em pacientes assintomáticos, buscando assim alterações precoces e limitando a possibilidade de indivíduos com alterações significativas de pequenas vias aéreas.

Enfim, excluído o aumento da resistência das vias aéreas, no presente estudo existe limitação para atribuição da ineficiência ventilatória a qualquer dos outros dois fatores (alterações vasculares ou enfisema), apesar da tendência de relacioná-la com anormalidades microvasculares, pelo fato, da D_{CO} baixa ter sido associada com baixa relação D_{CO}/VA ($3,9 \pm 0,6$ mL/min/mmHg vs $4,7 \pm 0,4$ mL/min/mmHg; $p < 0,01$), mas VA semelhante ($5,0 \pm 1,1$ L vs $5,4 \pm 1,1$ L, $p > 0,05$).

É bastante claro hoje que fumantes, de forma geral, tem menor *performance* física no exercício comparado a indivíduos não fumantes (FURLANETTO *et al.*, 2014, MACERA *et al.*, 2011), especialmente quando sintomáticos (ELBERHAIRY *et al.*, 2016). O estudo de Tzani *et al.* (2008) demonstrou que tabagistas quando comparados com não fumantes apresentam menor capacidade de exercício com valores menores de captação de O_2 , carga de trabalho e pulso de O_2 no pico do exercício, além de maior percepção de dispneia. O mesmo estudo ainda demonstrou a relação entre a capacidade máxima de exercício reduzida com a baixa capacidade de difusão pulmonar.

Ao serem comparados com indivíduos que nunca fumaram, os tabagistas apresentam reduzida capacidade para o exercício demonstrando os efeitos prejudiciais do tabaco no sistema cardiorrespiratório durante o exercício moderado com uma reduzida eficiência de troca gasosa nos pulmões e músculos (KOBAYASHI

et al., 2004). A presença de subperfusão de alvéolos relativamente bem ventilados, causada pela presença de enfisema e lesão da microvasculatura pulmonar, presente no grupo com D_{CO} reduzida, provoca a diluição do CO_2 expirado, levando a um baixo nível de CO_2 exalado ($PETCO_2$) (GLÄSER *et al.*, 2013).

A diferença na *performance* aeróbia entre os grupos, detectada neste estudo, corrobora com os resultados obtidos em outros autores, em que tabagistas com D_{CO} reduzida, também, apresentaram baixa capacidade máxima para o exercício (KIRBY *et al.*, 2013, TZANI *et al.*, 2008; KOBAYASHI *et al.*, 2004). A baixa capacidade de distribuição e extração de O_2 durante o exercício reduz a VO_2 máxima e limita o desempenho na atividade física (TZANI *et al.*, 2008).

A sensação de dispneia pode ser um fator limitante para o exercício em tabagistas com valores espirométricos normais, porém os mecanismos relacionados ainda não estão claros. No estudo de Elberhairy *et al.* (2016) tabagistas sem DPOC, porém sintomáticos, com disfunção periférica das vias aéreas e redução da capacidade de difusão pulmonar apresentaram maior dispneia de esforço e menor tolerância ao exercício em comparação com controles saudáveis. Os mesmos observaram um aumento do recrutamento neural do diafragma e do esforço contrátil para compensar as limitações e aumento da demanda no exercício, às custas de maior sensação de dispneia.

Em nosso estudo a diferença na D_{CO} nos dois grupos de tabagista não foi suficiente para gerar diferença significativa na percepção de dispneia. Também não foi observada diferença entre os grupos em relação à percepção de esforço com o MMII. A diferença nesta última variável geralmente é observada quando comparados tabagista com não tabagistas, justificados pela alteração da cinética e absorção do O_2 nos tecidos. Estas alterações podem decorrer, por exemplo, da redução da difusão do O_2 através da membrana alveolar capilar, presença de CO, danos na cadeia respiratória mitocondrial e da dependência do metabolismo glicolítico durante o exercício. Em conjunto, estes fatores contribuem com a dispneia e a fadiga em MMII de modo mais intenso em tabagistas (KOBAYASHI *et al.*, 2004; TZANI *et al.*, 2008; ELBERHAIRY *et al.*, 2016).

Efetivamente não houve redução de saturação no exercício no grupo com D_{CO} reduzida. Isso ocorre porque na realidade pode haver aumento da D_{CO} no exercício, especialmente em indivíduos mais jovens, com a expansão do leito capilar pulmonar e da área de superfície de trocas com o aumento dos volumes pulmonares no

exercício. De fato a difusão pode aumentar mais do que o dobro que a perfusão pulmonar (RIZZI *et al.*, 2016) e dessaturação é mais comum em indivíduos com D_{CO} basal abaixo de 55% do predito (OWENS *et al.*, 1984).

A menor CI/CPT em iso-potência em tabagistas com $D_{CO} < LIN$ em algum momento do exercício pode dever-se a sua incapacidade de expandir sua CI durante o exercício, por enfisema precoce, causando uma “limitação” do recrutamento de uma CI maior. Um discreto aumento da CI, como no grupo $D_{CO} > LIN$ é uma característica típica de indivíduos saudáveis nos estágios iniciais do exercício (GUENETTE *et al.*, 2012). O quanto essa incapacidade inicial de aumentar a CI representa já uma alteração precoce da mecânica respiratória precisará ainda ser avaliada melhor em estudos posteriores. A associação de HD com reduzida eficiência ventilatória é provavelmente um determinante fisiopatológico da intolerância ao exercício, como demonstrado já em pacientes em estágios iniciais da DPOC (O'DONNELL; NEDER; ELBEHAIRY, 2016).

Tzani *et al.* (2008) demonstraram que há relação entre a baixa D_{CO} e os valores reduzidos de pulso de O_2 , divergindo do que foi observado no presente estudo, onde não houve diferença entre os grupos em relação ao pulso de O_2 em nenhum momento do exercício. Possivelmente o fato de ambos os grupos serem tabagistas pode ter afetado este resultado, pois, tabagista apresentam um menor pulso de O_2 durante o exercício quando comparados com não tabagistas e essa diferença na extração de O_2 nos tecidos é devido à associação da hemoglobina com o CO, sendo a extração 8% menor em tabagistas (KOBAYASHI, *et al.*, 2008; UNVERDORBEN *et al.*, 2007).

A proposta de mensurar a eficiência ventilatória em uma variante do *slope* da eficiência da captação do O_2 (OUES), ou seja, o *slope* da eficiência na lavagem do CO_2 (COES) nos parece mais racional do que os métodos atuais. A mensuração da eficiência ventilatória no limiar anaeróbio tem a desvantagem de que muitos indivíduos não atingem o limiar e este tem uma boa dose de subjetividade no seu cálculo (NEDER *et al.*, 1999). Por outro lado, o cálculo baseado no *slope* (VE/VCO_2 *slope*) tem o inconveniente na DPOC de que pode haver um desvio do *slope* para um valor menor devido a limitações mecânicas (HD), quanto mais severamente obstrutivo o paciente, bem diferente do racional associado a insuficiência cardíaca.

Assim, um valor de CO_2 exalado para um aumento fixo de 10x na ventilação minuto é uma taxa que já leva em consideração a capacidade de “lavar” o CO_2 sem

as distorções dos métodos anteriores. Em nosso resultado vemos que o COES apresentou a mais forte associação com D_{CO} e VO_2 , e novos estudos com pacientes cardiopatas ou portadores de DPOC serão necessários, uma vez que a ineficiência ventilatória é um importante marcador de mortalidade nestas duas nosologias (MEYERS *et al.*, 2015; NEDER *et al.*, 2016).

Serão necessários outros estudos para confirmação dos resultados, especialmente para COES em diferentes estágios de DPOC. Um fator de limitação do presente estudo refere-se à ausência de sintomatologia. É possível que, pela subjetividade dos sintomas, alguns indivíduos sejam discretamente sintomáticos, como tosse esporádica e tenham não valorizado os sintomas. Também consideramos um ponto fraco de nosso estudo não realizarmos a medida de carboxi-hemoglobina, pois como todos os indivíduos eram fumantes, e apesar de forte recomendação de se abster de fumar por uma noite e manhã dos testes, é muito provável que tenha havida algum grau de interferência nas medidas da D_{CO} , porém não acreditamos que suficiente para modificar os resultados.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que tabagistas com alteração leve da capacidade de difusão não apresentaram diferença significativa em relação à resistência das vias aéreas, volumes e capacidades pulmonares, nível de atividade física e qualidade de vida em relação a tabagistas com D_{CO} normal. A D_{CO} reduzida impactou na capacidade para o exercício e na eficiência ventilatória que se mostrou reduzida e precoce durante o exercício. Conclui-se também que o COES possui relação com marcadores de capacidade aeróbia de difusão despontando como uma nova proposta de avaliação da eficiência ventilatória.

8 REFERÊNCIAS

A. C . S. AMERICAN CANCER SOCIETY. The Tobacco Atlas: Third Edition. Atlanta: American Cancer Society, 2015. Disponível em: <http://www.tobaccoatlas.org/downloads/TobaccoAtlas_sm.pdf>. Acesso em: 25, nov., 2016.

ADHIKARI, B.; KAHENDE, J.; MALARCHER, A.; PECHACEK, T.; TONG, V. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 2000-2004. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, v. 57, n. 45, p. 1226-1228, Apr., 2008.

BABA, R.; NAGASHIMA, M.; GOTO, M.; NAGANO, Y.; YOKOTA, M.; TAUCHI, N.; NISHIBATA, K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 28, n. 6, p. 1567-1572, Nov., 1996.

BARRETO, S. S. M.; CAVALAZZI, A. C. Determinação dos volumes pulmonares: Métodos de mensuração dos volumes pulmonares. **Jornal de pneumologia**, v.28, n. 3, p. 95-101, out., 2002.

BORG, G. A. V. Psychophysical bases of perceived of exertion. **Medicine & Science in Sport & Exercice**, v. 14, n. 1, p. 337-381, Aug., 1982.

BRUSASCO, V.; CRAPO, R.; VIEGI, G. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. **European Respiratory Journal**, v. 26, p. 720-735, Apr., 2005.

CAMARGO, L. A. C. R.; PEREIRA, C. A.C. Dispneia: Além da escala *modified Medical Research Council*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 571-578, maio, 2010.

CAVIEDES, I. R.; DELGADO, I.; SOTO, R. Ventilatory inefficiency as a limiting factor for exercise in patients with COPD. **Respiratory care**, v. 57, n. 4, p. 583-590, Apr., 2012.

CERVERI, I.; CORSICO, A. G.; ACCORDINI, S.; NINIANO, R.; ANSALDO, E.; ANTO, J. M.; KÜNZLI, N.; JANSON, C.; SUNYER, J.; JARVIS, D.; SVANES, C.; GISLASON, T.; HEINRICH, J.; SCHOUTEN, J. P.; WJST, M.; BURNEY, P.; MARCO, R. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC,70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. **Thorax**, v. 63, n. 1, p. 040–1045, May, 2008.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W. S.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M. R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 142- 150, jun, 1999.

CLINI, E. M.; BEGHÉ, B.; FABBRI, L. M. What is origin of dyspnea in smokers without airway disease? **European Respiratory Journal**, v. 48, n. 1, p. 604-607, June, 2016.

COSTE, J.; QUINQUIS, L.; D'ALMEIDA, S.; AUDUREAU, E. Smoking and Health-Related Quality of Life in the General Population. Independent Relationships and Large Differences According to Patterns and Quantity of Smoking and to Gender. **Plos One**, v. 9, n. 3, Mar., 2014.

ELBEHAIRY, A. F.; GUENETTE, J. A.; FAISAL, A.; CIAVAGLIA, C. E.;WEBB, K. A.; JENSEN, .; RAMSOOK, A. H.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Mechanisms of exertional dyspnea in symptomatic smokers without COPD. **European Respiratory Society**, v. 48, n. 1, p. 694-705, Aug., 2016.

FARIA, A.C. D.; LOPES, A. J.; JANSEN, J. M.; MELO, P. L. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 22, n. 8, Sept., 2009.

FURLANETTO, K. C.; MANTOANI, L. C.; BISCA, G.; MORITA, A. A.; ZABATIERO, Z.; PROENÇA, M.; KOVELIS D.; PITTA, F. Reduction of physical activity in daily life and its determinants in smokers without airflow obstruction. **Respirology**, v. 19, n.1, p. 369–375, Oct., 2014.

GARCIA-AYMERICH, J.; LANGE, P.; BENET, M.; SCHNOHR, P.; ANTÓ, J. M. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of Chronic Obstrutive pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, n. 5, p. 458-463, Mar., 2007.

GLÄSER, S.; OBST, A.; OPITZ, C. F.; DÖRR, M.; FELIX, S. B.; EMPEN, K.; VÖLZKE, H.; EWERT, R.; SCHÄPER, C.; KOCH, B. Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. **Respiratory Research**, v.12, n. 53, p. 1-12, Apr., 2011.

GLÄSER, S.; ITTERMANN, T.; KOCH, B.; SCHÄPER, C.; FELIX, S. B.; VÖLZKE, H.; KÖNEMANN, R.; EWERT, R.; HANSEN, J. E. Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. **Respiratory Medicine**, v. 107, n. 6, p. 919-926, Mar., 2013.

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016; Available from: <http://goldcopd.org/>.

GUENETTE, J. A.; CHIN, R. C.; CORY, J.M.; WEBB,K. E.; O'DONNELL, D. E. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. **Pulmonary Medicine**, v. 2013, Dec., 2012.

GURNEY, J. W.; JONES, K. K.; ROBBINS, R. A.; GOSSMAN, G. L.; NELSON, K. J.; DAUGHTON, D.; SPURZEM, J. R.; RENNARD, S. I. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. **Radiology**, v. 2, n. 2, May, 1992.

HARDIE, J.A.; BUIST, A.S.; VOLLMER, W.M.; ELLINGSEN, I.; BAKKE, P.S.; MØRKVE, O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. **European Respiratory Journal**, v. 20, n. 1, p. 1117–1122, June, 2002.

HARVEY, B. G.; STRULOVICI-BAREL, Y.; KANER, R. J.; SANDERS, A.; VINCENT, T. L.; MEZEY, J. G.; CRYSTAL, R. G. Risk of CPOD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 6, p. 1589–1597, May, 2002.

HOLLENBERG, M.; TAGER, I. B. Oxygen Uptake Efficiency Slope: An Index of Exercise Performance and Cardiopulmonary Reserve Requiring Only Submaximal Exercise. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 1, p. 194-202, Mar., 2000.

HOWARD, K. K.; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.

HOYT, G. L. Cigarette Smoking: Nicotine, Carbon Monoxide, **and the Physiological Effects on Exercise Responses**. **Sport Science Review**, v. 22, n. 1-2, p. 5-24, Oct., 2013.

KEE, K.; STUART-ANDREWS, C.; ELLIS, M. J.; WROBEL, J. P.; NILSEN, K.; SHARMA, M.; THOMPSON, B.R.; NAUGHTON, M. T. Increased Dead Space Ventilation Mediates Reduced Exercise Capacity in Systolic Heart Failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 11, p. 1292-1300. Jun., 2016.

KIRBY, M.; OWRANGI, A.; SVENNINGSSEN, S.; WHEATLEY, A.; COXSON, H. O.; PATERSON, H. A. M.; MCCORMACK, D. G.; PARRAGA, G. On the role of abnormal DLCO in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise

capacity and hyperpolarised helium-3 MRI. **Respiratory Research**, v. 68, n. 1, p. 752-759, Apr., 2013.

KLEIN, J. S.; GAMSU, G.; WEBB, W. R. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. **Radiology**, v. 21, n. 1, p. 817-821, April, 1992.

KOBAYASHI, Y.; TAKEUCHI, T.; HOSOI, T.; LOEPPY, J. A. Effects of Habitual Smoking on Cardiorespiratory Responses to Sub-maximal Exercise. **Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science**, v.23, n. 1, p. 163–169, Aug., 2004.

KOVELIS, D.; SEGRETTI, N. O.; PROBST, V. S.; LAREAU, S. C.; BRUNETTO, A. F.; PITTA, F. Validação do *Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* e da *Medical Research Council* para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1008-1018, abril, 2008.

LUNDBÄCK, B.; LINDBERG, A.; LINDSTRÖM, M.; RÖNMARK, E.; JONSSON, A.C.; JÖNSSON, E., LARSSON, L.-G.; ANDERSSON, S.; SANDSTRÖM, T.; LARSSON, K. Not 15 But 50% of smokers develop COPD? - Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. **Respiratory Medicine**, v. 97, n. 1, p. 115-122, Aug., 2003.

MACERA, C. A.; ARALIS, H. J.; MACGREGOR, A. J.; RAUH, M. J.; HAN, P.; GALARNEAU, M. R. Cigarette smoking, body mass index, and physical fitness changes among male navy personnel. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 13, n. 10, p. 965–971, Oct., 2011.

MAEKURA, R.; HIRAGA, T.; MIKI, K.; KITADA, S.; YOSHIMURA, K.; MIKI, M.; TATEISHI, Y. Differences in Physiological Response to Exercise in Patients With Different COPD Severity. **Respiratory Care**, v. 59, n. 2, p. 252-262, Feb., 2014.

MATSUDO, S.; ARAUJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L. C.; BRAGGION, G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade física e saúde**, v. 6, n.1, p. 5-19, maio, 2011.

MENDES, A. C. R.; TOSCANO, C. M.; BARCELLOS, R. M. S. B.; RIBEIROI, A. L. P. R.; RITZELI, J. B.; CUNHAIV, V. S.; DUNCAN, B. B. Costs of the Smoking Cessation Program in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 66, out, 2016.

MEYERS, J.; ARENA, R.; CAHALIN, L. P.; LABATE, V.; GUAZZI, M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. **Current Problems in Cardiology**, v. 40, n. 8, p. 322-372, Aug., 2015.

NEDER, J. A.; ALHARBI, A.; BERTON, D. C.; ALENCAR, M. C.; ARBEX, F. F.; HIRAI, D. M.; WEBB, K. A.; O'DONNELL, D. E. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. **CPOD 2016**, v. 13, n. 4, p. 416-424, Feb., 2016.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 729-737, Jan., 1999.

NEDER, A.; ARBEX, F. F.; ALENCAR, M. C. N.; O' DONNELL, C. D. J.; CORY, J.; WEBB, K. A.; O' DONNEL, D. E. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. **European Respiratory Journal**, v. 45, n. 1, p. 377–387, Nov., 2015.

NEDER, J. A.; DALCORSO, S.; MALAGUTI, C.; REIS, S.; DEFUCCIO, M. B.; SCHMIDT, H.; FULD, J. P.; NERY, L.E. The pattern and timing of breathing during incremental exercise: a normative study. **European Respiratory Journal**, v. 21, n. 1, p. 530–538 Oct., 2002.

NEDER, J.A.; NERY, L.E.; CASTELO, A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M.C.; SACHS, A.; SILVA, A.C.; WHIPP, B.J. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. **European Respiratory Journal**, v. 14, n. 1, p. 1304-1313, May, 1999.

NEDER, J. A.; NERY, L. E. Teste de Exercício Cardiopulmonar. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia **Jornal de Pneumologia**, v. 3, n. 28, p. 166- 202, out, 2002.

NEUBAUER, S.; WELTE, R.; BEICHE, A.; KOENIG, H. H.; BUESCH, K.; LEIDL, R. Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison. **Tobacco Control**, v. 15, n. 6, p. 464-471, Jun, 2006.

O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A.; ELBEHAIRY, F. Physiological impairment in mild COPD. **Respirology**, v. 21, n. 2, p. 211-223, Sept., 2016.

OOSTVEEN, E.; MACLEOD, D.; LORINO, H.; FARRE, R.; HANTOS, Z.; DESAGER, D.; MARCHAL, F.; The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 1026-1041, Aug., 2003.

OWENS, G. R.; ROGERS, R. M.; PENNOCK, B. E.; LEVIN, D. The Diffusing Capacity as a Predictor of Arterial Oxygen Desaturation during Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 19, p. 1218-1221, May, 1984.

PAPATHANASIOU, G.; MAMALI, A.; PAPAFLORATOS, S.; ZERVA, E. Effects of Smoking on Cardiovascular Function: The Role of Nicotine and Carbon Monoxide. **Health Science Journal**, v. 8, n. 2, p. 272-288, 2014.

PEREIRA, C. A. C. Espirometria. **Jornal de pneumologia**, v.28, n. 3, p. 1S-82S, out., 2002.

PINTO, M. T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, jun, 2015.

PRICE, D.; FREEMAN, D.; CLELAND, J.; KAPLAN, A.; CERASOLI, F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 1, n. 20, p. 15-22, June, 2011.

REGAN, E. A.; LYNCH, D. A.; CURRAN-EVERETT, D.; CURTIS, J. L.; AUSTIN, J. H. M.; GRENIER, P. A.; KAUCZOR, H-U.; BAILEY, W. C.; DEMEO, D. L.; CASABURI, R. H.; FRIEDMAN, P.; BEEK, E. J. R. V.; HOKANSON, J. E.; BOWLER, R. P.; BEATY, T. H.; WASHKO, G. R.; HAN, M. K.; KIM, V.; KIM, S. S.; YAGIHASHI, K.; WASHINGTON, L.; MCEVOY, C. E.; TANNER, C.; MANNINO, D. M.; MAKE, B. J.; SILVERMAN, E. K.; CRAPO, J. D. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. **JAMA International Medicine**, v. 175, n. 9, p. 1539–1549, Sept., 2015.

RENNARD, S. I.; DRUMMON, M. B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. **The Lancet**, v. 385, n. 1, p. 1778-1788, May, 2015.

RIZZI, M.; TARSIA P.; SPINA, T. L.; CRISTIANO, A.; FRASSANITO, F.; MACALUSO, C.; AIROLDI, A.; VANNI, S., LEGNANI, D. A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers. **Respiratory, Physiology & Neurobiology**, v. 231, n. 1, Feb., 2016.

SALVI, S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in Chest Medicine**, v. 35, n. 1. p. 17-27, Mar., 2014.

SHIRAI, T.; KUROSAWA, H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. **Internal Medicine**, v. 55, n.1, p. 559-566, July. 2015.

SMITH, B. M.; AUSTIN, J. H. M.; NEWELL, J. D.; D´SOUZA, B. M.; ROZENSHTEIN, A.; HOFFMAN, E. A.; AHMED, F.; BARR, R. G. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. **The American Journal of Medicine**, v. 127, n. 1, p. 94.e7–94.e23, Jan., 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 4, p. S1-S5, nov., 2004.

STAFFORD, L.; BERK, M.; JACKSON, H. Tobacco smoking predicts depression and poorer quality of life in heart disease. **Cardiovascular Disorders**, v. 13, n. 35, Jan., 2013.

TZANI, P.; AIELLO, M.; COLELLA, M.; VERURI, A.; MARANGIO, E.; OLIVIERI, D.; CHETTA, A. Lung diffusion capacity can predict maximal exercise in apparently healthy heavy smokers. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 7, n. 2, p. 229-234, Mar., 2008.

UNVERDORBEN, M.; DER BIJL, A.; POTGIETER, L.; LIANG, Q.; MEYER B. H.; ROETHIG, H. J. Effects of levels of cigarette smoke exposure on symptom-limited spiroergometry. **Preventive Cardiology**, v. 10, n.1, p. 83-91, Dec., 2006.

VESTBO, J.; HURD, S. S.; AGUSTI, A. G.; JONES, P. W.; VOGELMEIER, C.; ANZUETO, A. ; BARNES, P. J.; FABBRI, L. M.; MARTINEZ, F. J.; NISHIMURA, M.; STOCKLEY, R. A.; SIN, D. D.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 4, p. 347-365, Feb., 2013.

VOGL, M.; WENIG, C. M.; LEIDL, R.; POKHREL, S. Smoking and health-related quality of life in English general population: implications for economic evaluations. **Cardiovascular Disorders**, v. 12, n. 203, Nov., 2012.

VOLLMER, W.M.; GÍSLASON, P.; BURNEY, P.; ENRIGHT, P.L.; GULSVIK, A.; KOCABAS, A.; BUIST, A.S. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. **European Respiratory Journal**, v. 3, n. 34, p. 588–597, Spte., 2009.

WHIPP, B. J.; WARD, S. A.; WASSERMAN, K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. **American Review of Respiratory Disease**, v. 129, n. 2P2, p. S17-20, Feb., 1984.

WOODRUFF, P. G.; BARR, R. G.; BLEECKER, E.; CHRISTENSON, S. A.; COUPER, D.; CURTIS, J. L.; GOUSKOVA, N. A.; HANSEL, N. N.; HOFFMAN, E. A.; KANNER, R. E.; KLEERUP, E.; LAZARUS, S. C.; MARTINEZ, F. J.; PAINE, R.; RENNARD, S.; TASHKIN, D. P.; HAN, M. K. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 19, p. 1811-1821, May., 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva, c2008. 329 p. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2016.

YOSHIDA, T.; TUDER, R. M.; Pathobiology of Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 1, p. 1047-1082, July, 2007.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você esta sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pela pesquisadora Gisele Walter da Silva Barbosa e Prof. Paulo de Tarso Guerrero Müller / Hospital Universitário. A finalidade deste estudo é conhecer as condições respiratórias e do metabolismo (conjunto de reações químicas e alterações que ocorrem no corpo humano) de pessoas fumantes durante o exercício e quando estão em repouso. Neste estudo serão convidadas pessoas que como você, possui o hábito de fumar, que não apresentem nenhuma doença respiratória, mas que podem ou não apresentar sintomas como tosse, presença de secreção pulmonar e episódios de falta de ar.

Participarão deste estudo um médico pneumologista do Hospital Universitário e uma fisioterapeuta pesquisadora da Universidade. O requisito para participar deste estudo é ter entre 40 e 80 anos, ser fumante (fumar mais de 10 maços por ano), não apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica (doença diagnosticada por um teste chamado espirometria) e ser capaz de realizar exercício físico na bicicleta ergométrica. Não poderão participar as pessoas com asma ou outra doença pulmonar ou cardiovascular e pessoas que sejam incapazes de realizar exercícios ou os testes que farão parte da pesquisa.

Você será convidado a participar deste estudo e a realizar 6 exames, 3 iniciais que mostraram em qual dos dois grupos você fará parte, que será um grupo sem restrição ao fluxo de ar e com volumes e capacidades do pulmão normais e o outro com alterações nestes fatores. Se você apresentar uma variação importante do fluxo de ar e do volume do pulmão, será excluído do estudo, sem nenhum prejuízo para seu tratamento e atendimento no hospital, como está melhor esclarecido abaixo.

O primeiro dia será de coleta de dados com exame físico, resposta de dois questionários sobre sua qualidade de vida e atividade física, além de três testes respiratórios. O primeiro teste é a espirometria onde você irá soprar três vezes em um bucal, em seguida irá inalar um medicamento broncodilatador chamado salbutamol e irá soprar três vezes novamente. O segundo teste será a Oscilometria de Impulso onde você irá respirar normalmente pela boca em um bucal durante 30 segundos. O terceiro é o teste de Difusão pelo Monóxido de Carbono onde você irá fazer respirações profundas e sustentadas por 10 segundos, neste teste você irá inalar o Monóxido de Carbono que é um substância que não representa risco de intoxicação, ou seja, não causará nenhum problema para a sua saúde.

Na segunda visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), você fará outros dois testes respiratórios. O primeiro, chamado Hiperinsuflação Induzida por Taquipnéia, você irá respirar em um bucal normalmente e em seguida irá respirar mais rápido durante 30 segundos e por fim irá fazer uma respiração profunda. No segundo teste, chamado Medida dos Volumes Pulmonares por Lavagem do Nitrogênio, você irá novamente respirar por um bucal e em seguida irá soltar todo o ar dos pulmões o máximo que conseguir.

Na Terceira visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), será realizado um teste em bicicleta até o limite de suas possibilidades. O exercício pode ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente você deverá ir até o máximo que puder.

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço. Poderá haver taquicardia (aceleração do pulso), falta de ar ou casos extremos até mesmo de parada respiratória, sendo esse evento muito difícil de ocorrer. Os testes serão interrompidos em qualquer situação em que houver risco para sua saúde, como falta de ar excessiva e aumento da pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg, como é recomendado nos exames de rotina de esforço em pneumologia e cardiologia.

Em caso de qualquer problema que possa ocorrer o setor dispõe de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência, como uma mesa de socorro (com todos os recursos de reanimação de casos mais graves). Em caso de necessitar internamento, numa eventualidade de emergência, o hospital universitário dispõe de pronto socorro a menos de 50 metros, com maqueiros de transporte e remoção adequados para seu atendimento e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o hospital universitário.

Entre os benefícios de participar deste estudo, está a possibilidade de realizar testes para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias e se seu pulmão reage bem ou mal durante o esforço. Além disso, poderá conhecer sua capacidade de exercício em bicicleta, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. Você será notificado dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame. Você receberá informações e

orientações que poderão auxiliá-lo a abandonar o vício pelo cigarro. Haverá sigilo nos dados coletados do estudo e somente os pesquisadores poderão acessar seus resultados, sendo que seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Você será comunicado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa. Você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Gisele Walter da Silva Barbosa /fisioterapeuta, telefone celular (067) 9907-6499 ou Paulo de Tarso Guerrero Müller /médico, telefone celular (067) 9291-0441. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (067) 33457187. Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito, mesmo se for excluído por não alcançar alguma meta do estudo. Se você desistir do estudo, poderá receber orientação ampla sobre onde tratar sua doença e possíveis medicamentos para a mesma além daquelas que você já usa. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador _____ data _____

ANEXO 1 – PROTOCOLO DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Respostas ventilatórias e metabólicas em repouso e no exercício em indivíduos tabagistas sintomáticos

Pesquisador: Gisele Walter da Silva Barbosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50088015.1.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.345.758

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal para avaliar as respostas ventilatórias e metabólicas em repouso e no exercício em indivíduos tabagistas sintomáticos e com alterações resistivo difusivas pulmonares.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os indivíduos dos grupos normal e patológico quanto à presença de aumento da resistência das vias aéreas, valores de volumes e capacidades pulmonares e presença de hiperinsuflação pulmonar; avaliar o desempenho físico para o exercício e o nível de atividade física dos indivíduos de ambos os grupos; observar a qualidade de vida dos indivíduos tabagistas sintomáticos e assintomáticos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios citados pelo pesquisador com informações sobre procedimentos realizados em eventuais riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O uso de medicamento (salbutamol) foi explicado com suas possíveis implicações ou não, no TCLE.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



Continuação do Parecer: 1.345.758

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Autorização do Chefe de serviço de ensino e pesquisa do NHU.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora atendeu as pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_594837.pdf	26/11/2015 16:31:59		Aceito
Outros	Carta.pdf	26/11/2015 16:29:40	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/11/2015 11:17:10	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	28/09/2015 13:15:49	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/09/2015 12:45:35	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 01 de Dezembro de 2015

Assinado por:
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
(Coordenador)

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

ANEXO 2 - MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFICADA (mMRC)

Avaliação de Sintomas - Medical Research Council Questionnaire mMRC

- Tenho falta de ar apenas com exercício intenso - 0
- Tenho falta de ar acelerando o passo no plano ou subindo uma ladeira – 1
- Ando mais devagar que pessoas da minha idade devido a falta de ar ou tenho que parar para respirar quando ando no meu passo – 2
- Paro para respirar quando ando 100 metros ou após poucos minutos, no plano – 3
- Tenho falta de ar demais para sair de casa ou quando vou me vestir - 4

ANEXO 3 - INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ)

Nome: _____

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação ! Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

ANEXO 4 - VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
------------------	--------------	---------------	----------	--------------

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

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5