

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE
Programa de Pós Graduação Mestrado e Doutorado em
Ciências da Reabilitação

Julio Cesar Mendes de Oliveira

**Estudo do sono em pacientes com DPOC submetidos a um programa de
reabilitação pulmonar domiciliar.**

São Paulo - SP

2016

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE
Programa de Pós Graduação Mestrado e Doutorado em Ciências da
Reabilitação

Julio Cesar Mendes de Oliveira

Estudo do sono em pacientes com DPOC submetidos a um programa de
reabilitação pulmonar domiciliar.

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu Doutorado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente F. de Oliveira

São Paulo - SP
2016

Oliveira, Julio Cesar Mendes de.

Estudo do sono em pacientes com DPOC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar domiciliar. / Julio Cesar Mendes de Oliveira. 2016.

81 f.

Tese (doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2016.

Orientador (a): Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira.

1. DPOC. 2. Distúrbios respiratórios do sono. 3. Apneia obstrutiva do sono. 4. Overlap síndrome.

I. Oliveira, Luis Vicente Franco de. II. Título

CDU 615.8

São Paulo, 15 de dezembro de 2016.

TERMO DE APROVAÇÃO

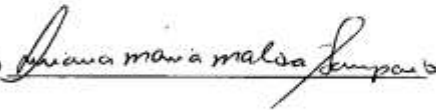
Aluno(a): Julio Cesar Mendes de Oliveira

Título da Tese: "Estudo do sono, em pacientes com DPOC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar domiciliar".

Presidente: PROF. DR. LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA



Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO



Membro: PROF. DR. RODOLFO DE PAULA VIEIRA



Membro: PROF. DR. ROBERTO STIRBULOV



Membro: PROF. DR. SERGIO ROBERTO NACIF



AGRADECIMENTOS

À Fisioterapeuta Ana Carolina N. de Oliveira Beloto; minha filha amada e colega de trabalho, chefe do Serviço de Reabilitação do Instituto do Pulmão, responsável por todos os dados da fisioterapia colocados nesta pesquisa e que me apoiou em todos os momentos da realização da mesma.

À Nara, minha esposa, minha companheira, minha amiga, meu amor. Que com sua presença me fortalece, me instiga, me faz sentir amado e com muito apoio para enfrentar as agruras da vida.

Aos meus filhos Ana Claudia N. de Oliveira, Juliara de Oliveira e Julio Cesar de Oliveira que me apóiam a todo instante na minha carreira profissional e pela suas presenças, seus sorrisos, pelas suas amizades e simplesmente pelas suas existências.

À equipe do Instituto do Pulmão, pela colaboração e coleguismo, para que essa pesquisa pudesse ser realizada. E aos pacientes deste trabalho que com sua colaboração, possibilitaram a concretização da mesma.

À Nossa Senhora Aparecida, meu apoio espiritual, que vive em minha alma, em todos os meus dias, sempre presente à minha frente, que me tranqüiliza, me orienta, me ilumina e me faz sentir um ser humano muito melhor.

Ao Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira que, pelo seu exemplo de competência e respeito ao ensino e à pesquisa, pelo incentivo científico e pelo meu desenvolvimento profissional e acadêmico, tornou esta pesquisa possível. Agradeço muito à sua postura com que me tratou nesses dois anos de estudo e pela sua colaboração imprescindível neste trabalho.

À Prof. Dra. Luciana Maria Malosa Sampaio Jorge parte atuante da equipe, que com sua competência e gentileza, muito acrescentou com suas informações.

RESUMO

Introdução: Atualmente, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é considerada uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo a décima segunda enfermidade mais prevalente no mundo, representando assim um sério problema de saúde pública. É comum pacientes com DPOC apresentarem uma má qualidade do sono. Como causas desta má qualidade do sono destacamos a tosse noturna, dispneia, uso de medicações, como a teofilina e hipoxemia recorrente. O termo *overlap syndrome* é empregado quando temos a DPOC associada a apneia obstrutiva do sono (AOS). A síndrome da *overlap*, com uma prevalência entre 9,5-28%, resulta em acentuada hipoxemia durante o sono com maior tendência a hipercapnia, hipertensão pulmonar e cor pulmonale, conferindo a esses pacientes um pior prognóstico. **Objetivos:** Verificar a prevalência da síndrome de overlap e analisar as variáveis fisiológicas do sono e a qualidade de vida de pacientes com DPOC submetidos a programa de reabilitação pulmonar domiciliar (PRPD). O estudo será realizado em uma clínica privada, localizada na Cidade de Cascavel no interior do estado do Paraná (PR). Os pacientes serão submetidos a avaliação clínica, provas de função pulmonar (pletismografia), polissonografia e responderão a questionários de qualidade de vida, sonolência excessiva diurna e risco para AOS antes e após a participação no PRPD. **Resultados:** A principal causa relacionada ao desenvolvimento da DPOC foi o tabagismo atual ou prévio (83,3% dos casos). O sintoma mais frequente relatado foi a dispneia (88,8%), seguida de tosse produtiva (66,6%) e secreção brônquica (40,0%). Avaliando-se o histórico clínico dos casos identificou-se, além da DPOC, um número significativo de comorbidades, sendo as cardiovasculares e neurológicas mais prevalentes. A prevalência de AOS com um IAH maior de cinco eventos foi 59,3% (70 pacientes) e IAH > 15 foi de 26,2% (31 pacientes). **Conclusão:** De acordo com os dados preliminares, pôde-se delinear o perfil de pacientes com DPOC associado a uma alta prevalência de AOS, com características de uma população idosa, com múltiplas comorbidades, sugerindo uma qualidade de sono inferior à desejada.

Palavras-chave: DPOC, Distúrbios respiratórios do Sono, Apneia obstrutiva do sono, *Overlap* síndrome, Reabilitação Pulmonar, Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered an important cause of morbidity and mortality, and the twelfth most prevalent disease in the world, thus representing a serious public health problem. It is common for patients with COPD to have poor sleep quality. As causes of this poor quality of sleep we highlight nocturnal cough, dyspnea, use of medications such as theophylline and recurrent hypoxemia. The term overlap syndrome is used when we have COPD associated with obstructive sleep apnea (OSA). Overlap syndrome, with a prevalence of 9.5-28%, results in marked hypoxemia during sleep with a greater tendency to hypercapnia, pulmonary hypertension and cor pulmonale, giving these patients a worse prognosis. **Objectives:** To verify the prevalence of overlap syndrome and to analyze the physiological sleep variables and the quality of life of patients with COPD undergoing a home pulmonary rehabilitation program (PRPD). The study will be conducted in a private clinic, located in the city of Cascavel in the interior of the state of Paraná (PR). Patients will be submitted to clinical evaluation, pulmonary function tests (plethysmography), polysomnography and will respond to quality of life questionnaires, excessive daytime sleepiness and risk for OSA before and after participation in PRPD. **Results:** The main cause related to the development of COPD was current or previous smoking (83.3% of cases). The most frequent symptom reported was dyspnea (88.8%), followed by productive cough (66.6%) and bronchial secretion (40.0%). By evaluating the clinical history of the cases, a significant number of comorbidities were identified, in addition to COPD, and cardiovascular and neurological diseases were more prevalent. The prevalence of OSA with AHI greater than 5 events was 59.3% (70 patients) and AHI > 15 was 26.2% (31 patients). **Conclusion:** According to the preliminary data, it was possible to delineate the profile of COPD patients associated with a high prevalence of OSA, with characteristics of an elderly population with multiple comorbidities, suggesting a sleep quality lower than desired.

Key words: COPD, Sleep-related disorders, Obstructive sleep apnea, *Overlap* syndrome, Pulmonar Rehabilitation, Epidemiology.

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	1
1.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica	1
1.2 Disfunção muscular esquelética	4
1.3 Programa de reabilitação pulmonar	11
1.4 Treinamento físico	11
1.5 DPOC e sono	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1. Objetivo geral	18
3.2. Objetivos específicos	18
4. MATERIAIS E MÉTODO	19
4.1. Desenho do estudo	19
4.2. Seleção de sujeitos	21
4.3. Programa educacional	22
4.4. Programa de reabilitação pulmonar domiciliar	22
4.5. Pletismografia	23
4.6. Análise da mecânica pulmonar	23
4.7. Polissonografia	24
4.8. Escala de sonolência de Epworth	25
4.9. Questionário clínico de Berlim	25
4.10. Calculo amostral	26
4.11. Análise de dados	26
5. RESULTADOS	27
5.1. Estudo I	27
5.2. Estudo II	38
5.3. Estudo III	44
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

LISTA DE ABREVIATURAS

1RM – Teste de uma repetição máxima
AOS – Apneia obstrutiva do sono
AVD's – Atividade de vida diária
ATS – *American Thoracic Society*
BiPAP – Bilevel Positive Airway Pressure
BODE – Body Obstruction Dyspnea Exercise
CI – Capacidade inspiratória
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPAP – Pressão positiva contínua na via aérea
CPT – Capacidade Pulmonar Total
CVF – Capacidade vital forçada
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRS – Distúrbio respiratório do sono
ECG – Eletrocardiograma
EEG - Eletroencefalograma
EMG – Eletromiograma
EOG – Eletrooculograma
ERS – *European Respiratory Society*
ESE - Escala de Sonolência de Epworth
FC – Frequência cardíaca
FR – Frequência respiratória
GC - Grupo controle
GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
IAH – Índice de apneia/hipopneia por hora
IMC – Índice de Massa Corpórea
Kg – Quilograma
m - Metros
MMII – Membros Inferiores
MMRC – *Modified Medical Research Council*
MMSS – Membros Superiores
OMS – Organização Mundial de Saúde

PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio
PAS – Pressão arterial sistólica
PAD – Pressão arterial diastólica
PE_{máx} – Pressão expiratória máxima
PI_{máx} – Pressão inspiratória máxima
PRP – Programa de Reabilitação Pulmonar
PRPD – Programa de Reabilitação Pulmonar Domiciliar
PSG – Polissonografia Basal Noturna
PSQI – Questionário de Pittsburgh
QB – Questionário de Berlim
QV – Qualidade de Vida
RAW – Resistência de vias aéreas
REM – Sono com movimento rápido dos olhos
SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SO – Síndrome de Overlap
SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio
TC6' – Teste de Caminhada de 6 minutos
TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido
VAS – Vias aéreas superiores
VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR – Volume residual
VO₂máx – Consumo máximo de oxigênio

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do estudo sobre a efetividade da reabilitação pulmonar no sono de pacientes com DPOC. -----	20
Figura 2: Fluxograma do estudo de prevalência da síndrome de Overlap. -----	31
Tabela 1: Características demográficas, antropométricas e clínica dos pacientes. ---	39
Tabela 2: Variáveis da função pulmonar pressões máximas ventilatórias. -----	40
Tabela 3: Variáveis polissonograficas -----	41
Tabela 4: Índices de gravidade da DPOC e questionários relacionado ao sono -----	42
Figura 3: Prevalência de apneia obstrutiva do sono em doença pulmonar obstrutiva crônica. -----	42
Figura 4: Categorização dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e com síndrome de overlap de acordo com os critérios do Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). -----	43
Figura 5: Agudização dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e com síndrome de overlap. -----	43
Tabela 5: Características demográficas, antropométricas e clínica dos pacientes. ---	51
Tabela 6: Valores da função pulmonar e pressões ventilatórias máximas. -----	51
Tabela 7: Variáveis polissonograficas. -----	52
Tabela 8: Índices e questionários relacionados ao sono. -----	52

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica.

De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, caracterizada pela presença de obstrução crônica ao fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução ao fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de fumaça de cigarro e outras partículas e/ou gases tóxicos¹⁻³.

Atualmente, a DPOC é considerada uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo a décima segunda enfermidade mais prevalente no mundo, representando assim um sério problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que no ano de 2020 a DPOC seja a quinta mais prevalente, passando de sexta causa de morte para terceira no mesmo período⁴.

A limitação ao fluxo aéreo, principal característica da DPOC é uma composição variável de doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obliterante), bronquite crônica, destruição parenquimatosa do tecido pulmonar (enfisema pulmonar), doença vascular pulmonar e outras complicações sistêmicas⁵. Dentre as complicações sistêmicas mais importantes encontra-se a perda de peso, que pode levar a caquexia⁶.

No Brasil, a DPOC acomete cerca de sete milhões de pessoas levando a morte aproximadamente 30 mil pessoas por ano⁷. Em 2003, foi a quinta maior causa de internação no sistema público de saúde e, nos últimos anos, vem ocupando da quarta à sétima posição entre as principais causas de morte³.

O tabagismo continua sendo uma das principais causas da DPOC, assim como de muitas outras doenças. Uma redução mundial de sua prática resultaria em significantes benefícios para a saúde e redução de sua prevalência e de outras doenças relacionadas ao seu uso. Há uma necessidade urgente de melhores estratégias para reduzir o consumo de cigarros.

Entretanto, o tabagismo não é a única causa da DPOC, e talvez nem seja a principal causa em algumas partes do mundo. Além disso, nem todos os fumantes desenvolvem DPOC clinicamente significativa, o que sugere que fatores adicionais estão envolvidos na determinação da susceptibilidade do indivíduo^{1,2}.

As alterações mais comuns causadas pela DPOC são a inflamação crônica das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, que contribuirão para a limitação ao fluxo aéreo, que é o marcador funcional da doença. A inflamação existente na DPOC, o estresse oxidativo e o desequilíbrio das proteases e antiproteases levam à destruição da parede alveolar, colapso expiratório, limitação ao fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar, com consequente dispnéia⁸.

A função pulmonar na DPOC é tradicionalmente avaliada pelos índices espirométricos relativos ao fluxo de ar sendo o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF) o mais utilizados. No entanto, estudos mais recentes têm mostrado que a dispnéia, fator limitante nestes pacientes, está mais associada ao grau de hiperinsuflação pulmonar e que, talvez, a estratégia adequada seria concentrar-se em modalidades terapêuticas que possam reduzir a hiperinsuflação. Em acréscimo, o grau de hiperinsuflação pulmonar determinado pela relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total (CI/CPT) mostrou-se tratar de um excelente preditor de mortalidade⁹.

A hiperinsuflação e o aprisionamento aéreo são determinados pela redução da elasticidade pulmonar, pelo menor calibre (diâmetro interno) das vias respiratórias e por um tempo de expiração encurtado. À medida que esses fatores variam, também variam a hiperinsuflação e o aprisionamento aéreo. Observa-se que a hiperinsuflação está muito bem correlacionada com o aumento da dispnéia, com a limitação na execução de atividades de vida diária (AVD's) e, conseqüentemente, com a piora da qualidade de vida (QV), parâmetros de grande importância para o paciente^{10,11}.

A hiperinsuflação estática é uma condição que se desenvolve após vários anos e evoluindo de uma fase leve para moderada e subsequente para a grave. Do mesmo modo, observa-se que tanto o volume expiratório pulmonar quanto o volume pulmonar expiratório final, aumentam progressivamente com a hiperinsuflação.

Dessa forma, a medida da CI resulta em uma maneira útil de se avaliar a hiperinsuflação. Além disso, há evidência clínica indicando que, quando os volumes pulmonares operacionais excedem os limites, observa-se o aumento dos níveis de dispnéia e, por sua vez, o comprometimento das atividades físicas e de AVD¹².

Um estudo realizado com 105 sujeitos com DPOC colocou em evidência que os volumes pulmonares operacionais aumentam realmente durante o exercício. Os pacientes atingiram um volume inspiratório final próximo do seu volume pulmonar total. A redução da CI durante o exercício poderia refletir as alterações no volume expiratório final, além de impossibilitar a execução de um esforço máximo em razão da dispnéia ou do enfraquecimento muscular funcional¹³.

Estudos apontam que pacientes com DPOC que apresentam o VEF₁ previsto de 45% demonstram uma redução da CI equivalente a 270 ml após realizarem o teste de caminhada de 6 minutos (TC6'). Essa redução é atribuída à hiperinsuflação dinâmica. As alterações observadas na CI correlacionam-se com os escores de dispnéia obtidos pela escala de Borg¹⁴.

Apesar da DPOC acometer os pulmões, o quadro clínico e as repercussões no estado geral de saúde do paciente sofrem a influência das manifestações sistêmicas relacionadas a esta enfermidade¹⁵, que incluem principalmente a disfunção muscular periférica^{16,17}, alterações nutricionais^{15,18} e redução da capacidade ao exercício físico^{16,19,20}. Essas manifestações podem estar relacionadas a uma sobrecarga oxidativa nos pulmões resultantes do desequilíbrio entre a formação de radicais livres e a capacidade antioxidante, gerando uma inflamação sistêmica²¹.

O quadro de insuficiência respiratória crônica leva esses pacientes a uma habitual intolerância ao exercício, com redução da qualidade de vida e ao aumento da morbimortalidade. Classicamente, a intolerância ao exercício está relacionada às alterações da mecânica ventilatória, no distúrbio das trocas gasosas pulmonares e periféricas e a sensação de dispneia. Esses fatores conduzem ao sedentarismo progressivo, no chamado modelo de “espiral da dispnéia”^{22,23}.

Entretanto, novas evidências sugerem que as alterações musculoesqueléticas são muito importantes na tolerância aos exercícios na DPOC. Estudos têm evidenciado profundas anormalidades na estrutura, na função e na bioenergética muscular, notadamente nos pacientes em estágio avançado da doença²⁴.

1.2 Disfunção Muscular Esquelética

Os músculos de pacientes com DPOC geralmente apresentam alterações de força, massa, morfologia e da bioenergética muscular, implicando em uma considerável alteração da estrutura e da função muscular periférica no estado geral de saúde desses pacientes⁸. Este quadro pode ser explicado pelo sedentarismo crônico que, por sua vez, leva ao descondicionamento físico²⁴, pela inflamação sistêmica²⁵, pelas alterações no metabolismo dos aminoácidos que promovem a perda de massa muscular²⁶, pela redução da capacidade antioxidante²⁷, pela hipóxia e pela miopatia induzida pelo uso prolongado de corticosteróides²⁸.

A etiologia da síndrome da disfunção muscular esquelética parece ser multifatorial, somando o descondicionamento físico, a hipóxia sistêmica e/ou hipercapnia, a depleção nutricional, o uso de drogas, principalmente os esteróides e as alterações induzidas pela idade. A esses mecanismos etiopatológicos somam-se o estresse pró-inflamatório e o oxidativo sistêmico²⁹.

Como resultado de um processo catabólico exacerbado, ocorre a perda de massa muscular, mesmo em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) dentro da normalidade. Também se observa uma menor capacidade aeróbica e reduzida força muscular. As alterações na proporção dos tipos de fibras na DPOC, evidenciando a redução das fibras do tipo I e o aumento das fibras tipo II, são compatíveis com menor capacidade aeróbica³⁰.

Quanto às alterações bioenergéticas, destacamos a baixa capacidade oxidativa^{31,32}, a manutenção ou aumento de enzimas glicolíticas^{24,31,32} e a redução do metabolismo anaeróbico alático, resultando em lactacidemia precoce e intolerância ao exercício físico.

Em relação às alterações estruturais observadas na musculatura esquelética dos pacientes com DPOC, destacam-se as alterações no tipo, no tamanho e na capilaridade das fibras musculares. Alguns estudos mostraram que a redução da proporção de fibras tipo IIb podem ser induzidas por condições clínicas como hipoxemia e desuso prolongado^{33, 34}.

A importante alteração estrutural, a diminuição da capilarização das fibras musculares e redução do número de mitocôndrias com menor densidade capilar/fibra muscular e menor densidade mitocôndria/fibra muscular resultam no aumento da barreira de difusão do oxigênio e a precocidade da acidose láctica³⁵. Além dessa redistribuição de fibras musculares, há evidências de que a área de secção transversa, tanto das fibras de contração lenta quanto das de contração rápida, encontra-se significativamente reduzida³⁴.

Pacientes com DPOC também apresentam uma significativa redução da força de membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), que é proporcional à perda de massa muscular. Porém, a debilidade muscular é predominante nos MMII, devido a maior utilização dos MMSS na realização de AVD's e ao maior número de músculos da cintura escapular responsáveis pela elevação dos braços que participam na respiração²⁴.

A reduzida capacidade ao exercício físico é uma manifestação comum na DPOC. Os pacientes com obstrução moderada a grave são comumente limitados em suas habilidades de realizar até mesmo simples AVD's, como pentear o cabelo ou escovar os dentes. Estudos como o de Gosselink, Troosters e Decramer (1996) enfatizaram a importância da fraqueza muscular periférica na piora da capacidade ao exercício físico. Entretanto, além da disfunção muscular esquelética associada à obstrução ao fluxo aéreo, a dispnéia é o sintoma primário que limita a atividade física em pacientes DPOC em estágios mais avançados, levando à redução das AVD's¹⁶.

O descondicionamento físico progressivo aliado à inatividade inicia um ciclo vicioso, onde a piora da dispneia se associa a esforços físicos cada vez menores, resultando em comprometimento da QV³⁶. Frequentemente, pacientes mais graves demonstram maior dificuldade na realização de atividades que envolvam os MMSS em relação aos MMII, sobretudo quando aqueles são utilizados sem sustentação³⁷.

A dispnéia intensa relatada durante o uso dos MMSS está relacionada a inúmeros fatores, dentre eles a hiperinsuflação pulmonar e significativas alterações ventilatórias e metabólicas^{38,39}. A simples elevação dos MMSS altera o recrutamento muscular ventilatório e postural alterando, por conseguinte, a mecânica da caixa torácica e do compartimento abdominal⁴⁰. Assim, os músculos acessórios que também contribuem para o posicionamento dos MMSS diminuem sua participação na ventilação, desviando o trabalho ventilatório para o diafragma, resultando em uma assincronia tóraco-abdominal, gerando aumento da sensação de dispnéia e término do exercício com cargas mais leves^{41,42}.

Assim, os testes clínicos de avaliação da capacidade ao exercício vêm sendo utilizados por serem simples e considerados como elemento complementar no diagnóstico clínico da capacidade ao exercício, além de monitorar a resposta e o progresso no programa de reabilitação pulmonar (PRP). Atualmente, esses testes têm um papel relevante já que diferentes estudos os consideram como parte essencial na avaliação clínica de pacientes com doenças do sistema respiratório. Os testes mais comuns são o TC6', o teste incremental ou *shuttle walking test*, assim como o teste do degrau⁴³.

Portanto, a avaliação da força muscular esquelética é um parâmetro importante que tem sido utilizado na determinação do grau de incapacidade produzido pelo impacto das patologias das vias aéreas respiratórias desde meados dos anos 80, além de avaliar a melhora na capacidade funcional após a participação em um PRP⁴⁴. Estudos têm evidenciado que para avaliar a força gerada pela musculatura periférica, podem-se utilizar diferentes métodos, tais como os dinamômetros de cabo, dinamômetros eletrônicos, teste de uma repetição máxima (1RM) e avaliação da força muscular ventilatória⁴³.

A disfunção muscular periférica é um dos grandes dilemas na reabilitação de pacientes com DPOC e pode ser tratada por uma combinação de intervenções que visem o aumento de massa muscular e a melhora de sua função. As intervenções clínicas junto a estes pacientes devem ser associadas a terapia medicamentosa, tais como broncodilatadores β_2 e colinérgicos de longa duração, corticóides inalatórios, oxigenioterapia, suporte ventilatório não invasivo, tratamento nutricional, suporte psicológico e a ajuda ergogênica com os PRP compostos por exercícios físicos de endurance e localizados, com intensidade, frequência e duração adequadas.

As avaliações da capacidade de exercício são consideradas quase como marcadores ideais, pois têm boa validade, especificidade, confiabilidade, reprodutibilidade, capacidade preditiva, capacidade discriminatória e capacidade evolutiva.

Outros marcadores podem ser ainda utilizados como marcadores de sintomas, questionários de QV, utilização de recursos de saúde e mortalidade⁴⁵. Como o índice *Body-mass index, Obstruction, Dyspnea e Exercise* (BODE), que foi validado e publicado por Celli et al. (2004) em 625 pacientes com DPOC utilizando vários marcadores como o IMC (B), o grau de obstrução de vias aéreas (O) avaliada pelo VEF₁, a dispnéia (D) pelo índice de *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (MMRC) e a capacidade de exercício (E), mensurada pelo TC6'. Trata-se de uma escala multidimensional de 10 pontos, na qual indica escores com maior risco de morte, que segundo o autor trata-se de um sistema de graduação simples, multidimensional e melhor que o FEV₁ na predição de risco de morte por qualquer causa e também por causas do relacionadas ao aparelho respiratório como o DPOC⁴⁶.

Pitta et al. (2006), em um estudo com 17 pacientes mostrou através de monitoramento com acelerômetro que pacientes que iniciaram atividade física com reforço do músculo quadríceps após exacerbação da DPOC, ainda em regime hospitalar e por 30 dias após alta hospitalar, não apresentaram exacerbações, sendo acompanhados por um período de 1 ano. Em adição, os autores mostraram que pacientes com menor índice de atividade física têm maior probabilidade de hospitalização. O estudo mostrou que houve melhora da função pulmonar, da distância percorrida no TC6', nos níveis da gasometria arterial e do risco de morte, avaliada pelo índice de BODE⁴⁶.

Lacasse et al. (1996), observaram que os ganhos clínicos mais significativos de pacientes com DPOC submetidos à PRP ocorrem com aumentos aproximados de 50 metros no TC6', com variações entre 27,8 e 92,8 metros. Em um outro estudo realizado em 2004 foi observado o aumento de 35 metros na distância média após o primeiro TC6'⁴⁹.

O TC6' é um teste fácil de realizar e reflete o nível funcional de exercícios das atividades físicas diárias com a finalidade de avaliar a capacidade física e detectar a tolerância ao exercício, sendo empregado comparativamente na avaliação inicial dos indivíduos e ao final do tratamento⁵⁰.

A corrida de doze minutos foi inicialmente padronizada por Cooper para avaliar a capacidade física em indivíduos saudáveis e modificada para avaliar a capacidade física de pacientes com bronquite crônica⁵¹. Posteriormente, Butland et al., exploraram com sucesso a utilização dos testes de caminhada com duração de dois, seis e doze minutos na aferição da capacidade física de pacientes com DPOC. Desde então, os testes de caminhada vêm sendo utilizados de forma crescente, para avaliar a efetividade de diferentes modalidades de tratamento nas áreas clínica e cirúrgica^{52, 53}.

Um estudo utilizando o TC6' na avaliação funcional dos pacientes portadores de DPOC, verificou uma boa correlação ($r = 0,73$) entre a distância percorrida no TC6' e o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), demonstrando ser um excelente preditor isolado. O estudo evidencia a necessidade da realização de pelo menos duas práticas do TC6' para que o resultado do teste seja aceito⁵³.

A capacidade de exercício também pode ser avaliada em laboratórios por meio de medidas fisiológicas mais específicas (ventilação pulmonar, consumo de oxigênio, produção de gás carbônico, saturação de oxigênio) ou em testes mais simples onde a duração do exercício ou a distância percorrida em um período determinado são registradas (TC6' ou 12 minutos e teste de "shuttle")⁵⁴.

Solway et al., afirmam que o TC6' é utilizado por 87% dos PRP nos Estados Unidos da América e Canadá. A simplicidade, o baixo custo e a boa correlação com a capacidade física submáxima são os principais fatores que incentivam sua aplicação⁵⁵. Segundo Rodrigues et al.⁵⁶, o TC6' correlaciona-se de forma positiva e significativa com indicadores de prognóstico da DPOC, como a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e com o VEF1.

O TC6' tem sido muito utilizado como forma de avaliar a aptidão física em indivíduos pouco condicionados fisicamente que não podem realizar, por motivos variados, o teste ergométrico. O teste possui boa correlação com o VO_2 , além de ser facilmente aplicado, melhor tolerado e melhor refletir atividades de vida diária^{52,53,55}.

No Brasil, o I Consenso Brasileiro de DPOC e as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) para os testes de função pulmonar não contemplam a realização ou a padronização do TC6' para a avaliação funcional de pacientes portadores de DPOC^{57,58}, porém, o mesmo é descrito no II Consenso Brasileiro de DPOC em 2004³.

Recentemente, a *American Thoracic Society* (ATS) ⁵⁹ validou o teste e sugeriu que a realização do TC6' como treino pode melhorar a coordenação motora e reduzir a ansiedade dos pacientes em testes subsequentes. Este procedimento pode conferir maior confiabilidade nos resultados dos testes, tendo em vista a redução da influência dos fatores neuromusculares e psicológicos inerentes à população de pacientes com DPOC^{59,60}.

Na última década, houve um crescimento no interesse em se avaliar a relação saúde x QV em pacientes com DPOC. Vários questionários têm sido desenvolvidos para avaliar a QV que, de um modo geral, buscam avaliar o estado geral de saúde e as repercussões que a doença pode causar, além de servirem como instrumentos para mensurar o efeito de alguma intervenção.

O questionário de avaliação da QV mais adotado mundialmente é o *Saint George Questionnaire*, sendo este o mais recomendado pela SBPT³. O instrumento foi desenvolvido em 1991, sendo auto-administrado, específico e designado a avaliar o impacto na saúde, na vida diária e na percepção do bem-estar, ou seja, ele avalia os sintomas, as atividades e o impacto da doença⁶¹.

As respostas ao questionário levam em média 12 minutos, demonstrando ser um instrumento fidedigno que pode mensurar o quanto a doença está representando na vida desses pacientes. O instrumento também evidencia a significativa correlação entre outras variáveis de atividade da doença tais como o VEF₁, a SpO₂, o TC6', o grau de dispneia, os níveis de ansiedade e depressão, o âmbito psicossocial, sintomas, atividade e no âmbito de impacto⁶¹⁻⁶³.

1.3 Programa de Reabilitação Pulmonar

A maioria dos sintomas da DPOC implica no comprometimento do estado geral de saúde, em uma significativa incapacidade, na perda de produtividade e consequente piora da QV. Nesse contexto, várias abordagens clínicas têm sido sugeridas no sentido de reduzir estas disfunções, bem como na tentativa de limitar a progressão da doença.

Dentre estas abordagens clínicas, destaca-se um componente essencial no tratamento da DPOC que é o PRP, o qual de acordo com a definição da *ATS* e *ERS*, trata-se de uma intervenção multidisciplinar, baseada em evidências científicas para pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas que são sintomáticos e que frequentemente têm suas AVD's comprometidas⁶⁴.

Face ao comprometimento definitivo da arquitetura pulmonar causado pela doença pulmonar, o PRP não beneficia o paciente no seu quadro de obstrução ao fluxo aéreo, mas auxilia-o, reduzindo suas disfunções sistêmicas consequentes aos processos secundários da doença pulmonar como, por exemplo, as disfunções musculares periféricas e respiratórias, as alterações nutricionais, as deficiências cardiovasculares e os distúrbios esqueléticos, sensoriais e psicossociais⁶⁵.

Dentre os objetivos do PRP, destacamos à redução dos sintomas, a recuperação funcional induzida pela doença pulmonar e a otimização das atividades físicas e sociais, que representarão melhora da QV proporcionando aos pacientes a maximização e manutenção de sua independência funcional⁶⁴.

1.4 Treinamento Físico

Segundo Clark et al., um programa de treinamento físico desenvolvido especificamente para pacientes com DPOC é extremamente benéfico na melhora da condição física e na realização das AVD's⁶⁶.

Apesar de o treinamento físico ser reconhecido como parte integrante de um PRP, ainda não se observa um consenso sobre estratégias mais adequadas a este propósito⁶⁷.

O treinamento físico, envolvendo tanto os MMSS como os MMII pode ser realizado através de cicloergômetros, exercícios contra a força da gravidade, pelo método da facilitação neuromuscular proprioceptiva ou, ainda, utilizando esteiras elétricas. Os exercícios direcionados aos MMII já têm seus benefícios bem estabelecidos em nível de evidência “A”, de acordo com um consenso publicado pelo *American College of Chest Physicians/American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*⁶⁸.

Na literatura sobre o assunto, ainda se evidenciam poucos estudos envolvendo o treinamento de MMSS em PRP, sendo que somente nos últimos anos, mais atenção tem sido dada a esse assunto. Os resultados desses estudos mostraram benefícios importantes, tais como a redução do esforço ao trabalho, do nível de dispneia e da hiperinsuflação dinâmica, melhorando o desempenho e facilitando as AVD's. No entanto, as modalidades de treinamento de MMSS com DPOC ainda não são consenso⁶⁹.

Quanto às modalidades de treinamento com exercícios, observam-se dois tipos principais, o aeróbico (endurance) e o de força (resistido). O treinamento aeróbico pode ser efetivo na reversão dos prejuízos funcionais, entretanto, apresenta pouco ou nenhum efeito sobre a redução de força e massa muscular, embora evidências da literatura sobre condicionamento muscular na DPOC têm focado predominantemente esta modalidade^{70, 71}.

O treinamento resistido resultará principalmente em aumento da força muscular e tem se mostrado mais tolerável que o exercício aeróbico. As prescrições do treinamento de força para pacientes com DPOC são baseadas em extrapolações das recomendações para idosos assintomáticos e em experiências bem sucedidas em pacientes com DPOC⁷².

De acordo com o consenso da ATS/ERS²⁴, os pacientes com DPOC perdem massa muscular, tanto de quadríceps como de preensão palmar, quatro vezes mais rápido que sujeitos sedentários saudáveis na mesma faixa etária. Segundo Clark et al. (2000), mesmo os pacientes com grau de obstrução leve apresentam significativa redução da massa muscular⁷³.

Portanto, pacientes com DPOC geralmente são menos ativos quanto as AVD's e isto caracteriza o início da espiral de sintomas induzidos pela inatividade, levando ao descondicionamento e debilidade muscular, que resulta em menor tempo caminhando, comparados a sujeitos idosos sedentários saudáveis^{74, 75}.

Atualmente, a disfunção muscular esquelética é amplamente aceita na DPOC e tem sido bem revisada^{24,76,77}. A atrofia dos músculos esqueléticos e consequente debilidade é claramente um fator prognóstico negativo e requer uma ação apropriada. O potencial para a reversibilidade desta disfunção é um importante determinante dos ganhos fisiológicos conseguidos com o PRP⁷⁸⁻⁸⁰.

O PRP atualmente é considerado como a principal opção terapêutica para pacientes com DPOC, exibindo excelentes resultados associados a inúmeros benefícios, incluindo a redução da dispneia, melhoria na QV relacionada à saúde e redução nos cuidados com a saúde^{24,81}.

Os elementos chave de um PRP incluem uma abordagem multidisciplinar de atenção com foco individual em cada paciente por meio da educação, prática de exercícios, tratamento nutricional e suporte psicológico. Os candidatos apropriados a PRP são pacientes sintomáticos com DPOC que apresentem incapacidades e precisam ser motivados a participar ativamente em seu processo de atenção a saúde. Portanto, a prática regular de exercícios é um componente essencial do PRP.

Behnke et al. (2000), mostraram em um estudo com 30 pacientes com DPOC submetidos a um PRP domiciliar, melhoras na performance de exercícios, dispneia e QV⁸². Este estudo, também mostrou que os benefícios foram mantidos por pelo menos seis meses de acompanhamento.

Os pacientes realizaram um programa regular de exercícios em domicílio integrados com as AVD's. Em contraste, pacientes que não realizaram o treinamento em casa (grupo controle) mostraram menores ganhos em relação à dispneia. Segundo os autores, a prática de exercícios em casa induz a dessensibilização da dispnéia, bem como um incremento na autoconfiança e independência. Portanto, o treinamento domiciliar adaptado às necessidades e habilidades de cada paciente incorporado às AVD's se torna efetivo e possível.

Outros estudos também têm demonstrado que exercícios como caminhada em casa mantem os benefícios do PRP por um maior período, possivelmente devido aos pacientes incorporarem a prática regular das atividades físicas em sua rotina de AVD's.⁸³⁻⁸⁵

A DPOC está se tornando um problema crítico de saúde comprometendo pacientes que vivem em países de alta, média e de baixa renda. Os PRP's têm demonstrado ser uma abordagem clínica custo-efetiva para minimizar os efeitos da DPOC. Diante das previsões globais de um aumento da incidência da DPOC, temos observado a cada dia um importante desajuste entre a demanda e a oferta de serviços de reabilitação pulmonar⁸⁶.

Apenas uma pequena proporção de pacientes com DPOC que necessitam, ou que seriam beneficiários destes programas estão recebendo atenção em um cenário global. Este problema pode ser ainda mais acentuado nos países de média e baixa renda, onde o custo relacionado da doença é mais elevado e onde o acesso aos serviços de saúde e a profissionais de saúde treinados parece ser mais difícil.

Apesar de sabermos que o PRP é o padrão ouro na recuperação da DPOC, é importante considerarmos que nem todos os pacientes têm acesso a um programa, considerando a extensão de nosso país, regiões carentes que sequer têm acesso à assistência básica de saúde e o reduzido poder aquisitivo da maioria da população para poder frequentar um serviço especializado de pneumologia com a finalidade de participar em PRP's.

Maltais et al. (2008), propuseram que PRP's auto monitorados, ou seja, realizados em casa poderiam ser facilmente implementados em vários países. Esta oportunidade de oferecer reabilitação pulmonar em diferentes configurações adaptadas às necessidades individuais, certamente devem melhorar a acessibilidade a esta intervenção. Ao final do estudo, os autores concluíram que os programas domiciliares controlados surgem como uma promissora abordagem terapêutica que aumenta o acesso de pacientes DPOC à reabilitação pulmonar, sendo uma alternativa equivalente aos programas realizados sob supervisão em clínica especializada⁸⁷.

Mesmo que a implementação de PRP's exija empenho financeiro e investimentos em pessoal especializado, partimos do argumento que tais investimentos trarão benefícios sociais importantes e agregados financeiros como a redução de custos no médio e longo prazo.

1.5 DPOC e Sono

A fisiologia da respiração durante o sono é muito diversa quando comparada à vigília. Em indivíduos saudáveis, durante o sono observa-se uma queda de 5-10% da ventilação minuto, chegando a até 40% durante o sono com movimentos rápidos dos olhos (REM).

Como fatores responsáveis por esta queda da ventilação durante o sono, destacamos a redução da taxa metabólica basal, o aumento da resistência da via aérea superior, a perda do estímulo da vigília para respirar e fatores relacionados ao estágio de sono com movimentos rápidos dos olhos (REM) como a redução do estímulo central muscular ventilatório e hipotonia da musculatura acessória e intercostal da ventilação.⁸⁸

Durante o sono, estas alterações fisiológicas não promovem efeitos deletérios em indivíduos saudáveis, entretanto na DPOC pode provocar uma acentuada hipoxemia e hipercapnia. Geralmente, estes pacientes tornam-se mais hipoxêmicos durante o sono que durante a vigília e o exercício.

Os principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hipoxemia noturna são hipoventilação, alteração da relação ventilação/perfusão e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).^{89,90}

É comum pacientes com DPOC apresentarem uma péssima qualidade do sono, caracterizada por menor eficiência, maior tempo para o início do sono e grande fragmentação⁹¹. Como causas da má qualidade do sono destacamos a tosse noturna, dispneia, uso de medicações, como a teofilina e hipoxemia recorrente.

Algumas revisões de literatura consideram que a hipoventilação é a principal causa de hipoxemia noturna no DPOC, sendo mais acentuada na fase do sono REM, uma vez que surge a hipotonia da musculatura acessória e intercostal da respiração, resultando em uma redução da participação da caixa torácica na ventilação. Como a hiperinsuflação pulmonar na DPOC leva a retificação das cúpulas diafragmáticas gerando uma contração menos eficiente, pode-se observar a hipoventilação com consequente hipoxemia^{89,90}.

O termo *overlap syndrome* é empregado quando temos estas duas condições clínicas presentes em um mesmo paciente⁹². A síndrome da *overlap* (SO), ainda pouco demonstrada na literatura, apresenta uma prevalência entre 9,5-28% que resulta em uma acentuada hipoxemia durante o sono com maior tendência a hipercapnia, hipertensão pulmonar e cor pulmonale, conferindo a esses pacientes um pior prognóstico^{91,93,94}.

Em um recente estudo multicêntrico de base populacional, foram investigadas 5.954 pessoas através de espirometria e polissonografia (PSG). Os principais achados foram os seguintes: (i) a prevalência de DPOC foi de 19% e, entre esses, apenas 3,8% apresentavam uma relação VEF1/CVF < 60%; (ii) entre os portadores de DPOC, a prevalência de AOS com IAH > 10 eventos/h e > 15 eventos/h foi de 22% e 14%, respectivamente; e (iii) entre os não portadores de DPOC, a prevalência de AOS com IAH > 10 eventos/h e > 15 eventos/h foi de 29% e 19%, respectivamente⁹⁵.

As principais variáveis clínicas de correlação positiva entre AOS e DPOC são o ronco alto e frequente, a circunferência do pescoço e padrão clínico-funcional definido como “polo bronquítico”. Alguns estudos demonstraram que os achados da prova de função pulmonar não se correlacionam com AOS.^{91,95}

Portanto, as recomendações da literatura para a indicação de PSG nos pacientes com DPOC são (i) sintomas sugestivos de AOS (ronco alto, apneia presenciada por familiar e sonolência excessiva diurna); (ii) complicações da hipoxemia (policitemia e hipertensão pulmonar) na presença de $PaO_2 > 60$ mmHg; e (iii) hipertensão pulmonar desproporcional ao grau de limitação do fluxo aéreo⁹⁶.

Para os portadores da SO está indicado o uso de suporte ventilatório com pressão positiva contínua não invasiva (CPAP) e ou na modalidade pressão positiva contínua não invasiva em dois níveis pressóricos (BiPAP) durante o sono na presença de hipoventilação associada e consequente hipercapnia.

Em um estudo recente, o aumento da sobrevida de pacientes com SO associada a hipoxemia diurna, em programa de oxigenoterapia e tratados com CPAP foi observado que a sobrevida em cinco anos, estimada em 71% e 26% nos grupos tratado e não tratado com CPAP, respectivamente⁹⁷. A DPOC pode ter suas manifestações pulmonares e sistêmicas agravadas pelos distúrbios respiratórios do sono (DRS), em especial, as dessaturações isoladas e AOS.

2. JUSTIFICATIVA

Portanto, apesar de pouco explorado na literatura científica mundial, se o diagnóstico e o tratamento dos DRS podem interferir favoravelmente na evolução clínica da DPOC, com consequente melhoria da QV, reduzindo a morbimortalidade e consequente aumento da sobrevida, é plenamente justificável um estudo sobre a prevalência e gravidade da SO e que mostre o resultado de um PRP domiciliar nas variáveis fisiológicas do sono, função pulmonar, índices de gravidade e qualidade de vida de pacientes com DPOC.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estudo do sono através da PSG em pacientes com DPOC submetidos a um PRP em regime domiciliar.

3.2. Objetivos Específicos

- (1) Verificar a prevalência da SO e a gravidade da AOS em pacientes com DPOC através da PSG;
- (2) Identificar a presença de sonolência diurna excessiva através da escala de sonolência de Epworth, o risco para AOS através do questionário clínico de Berlim e a qualidade do sono por meio do questionário de Pittsburgh em pacientes com DPOC submetidos a um PRP em regime domiciliar;
- (3) Analisar a função pulmonar através da pletismografia e as pressões máximas ventilatórias por meio da manovacuometria em pacientes com DPOC submetidos a um PRP em regime domiciliar;
- (4) Verificar o índice BODE e a qualidade de vida em pacientes com DPOC submetidos a um PRP em regime domiciliar;

4. MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo prospectivo consecutivo controlado caracterizado como série de casos. A amostra foi composta por pacientes com DPOC, clinicamente estáveis, que procuravam por atendimento médico em uma clínica privada especializada em pneumologia na cidade de Cascavel, extremo oeste do estado do Paraná, de acordo com o fluxograma do estudo (Figura 1).

Inicialmente, pacientes com DPOC, de acordo com os critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo. Os pacientes que concordaram em participar, foram submetidos a uma avaliação física, provas de função pulmonar (pletismografia), aplicada a escala de dispneia modificada do MMRC (*modified Medical Research Council*), e realizado o TC6', de acordo com as normas preconizadas pela ATS⁸⁸. Dois profissionais da saúde, um médico e um fisioterapeuta, devidamente treinados foram responsáveis pelas avaliações e acompanhamento de todas as atividades do projeto.

Após as avaliações iniciais, os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram encaminhados ao Programa de Reabilitação Pulmonar Domiciliar (PRPD). Ao final do estudo, os pacientes foram reavaliados.

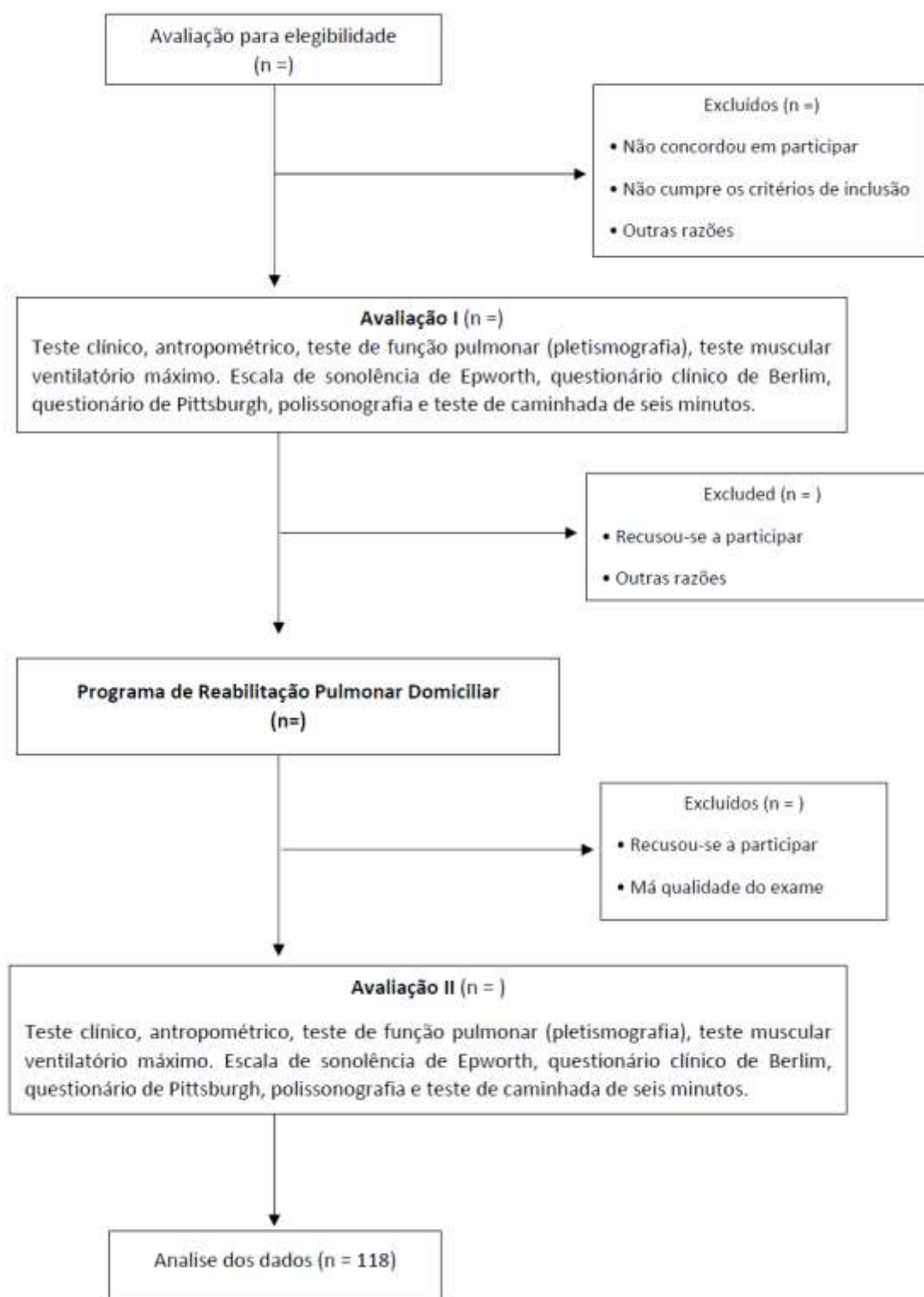


Fig 1. Fluxograma do estudo sobre a efetividade da reabilitação pulmonar no sono de pacientes com DPOC.

A cidade de Cascavel, no interior do Paraná, é considerada um polo de referência na área da saúde da região. Muitos pacientes que procuram atendimento clínico em questão são oriundos de cidades vizinhas e, portanto, não apresentam condições para participação em um PRP ambulatorial com a frequência necessária. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o protocolo nº 306654/2009. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação no estudo, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo.

O PRP proposto foi baseado nas Diretrizes preconizadas pela SBPT e pelo GOLD, com duração mínima de 12 semanas, frequência de 3 sessões semanais, sempre pela manhã e monitorados por um acompanhante^{89,90,98}. Os pacientes que participaram do PRPD eram orientados semanalmente, por telefone, quanto a importância da realização das atividades físicas e sobre possíveis eventos adversos.

Ao completarem doze semanas de atividades do PRP, os pacientes foram recrutados para uma nova avaliação ou, em um período menor caso apresentassem alterações do quadro clínico. Após o término do programa os sujeitos foram liberados e encorajados a continuar as atividades físicas no domicílio e a cada mês está sendo feito um novo contato telefônico por um avaliador cego, questionando sobre o estado de saúde geral, efeitos adversos e quanto à continuidade das atividades físicas em domicílio.

4.2 Seleção dos sujeitos

Foram considerados elegíveis pacientes com diagnóstico clínico de DPOC de acordo com os critérios da SBPT, clinicamente estáveis por pelo menos 2 meses e que concordassem em participar do estudo assinando o TCLE. O critério de estabilidade clínica foi definido como sendo de sintomatologia estável (dispneia, volume ou coloração da secreção), sem variação terapêutica, nenhuma utilização de antibiótico e esteroides, ao menos que fosse de uso crônico, sem apresentar cardiopatia e ou qualquer doença que contra indique a atividade física controlada.

Os pacientes usuários de oxigenioterapia realizaram as atividades do PRP em uso do oxigênio. Nenhum dos participantes havia participado previamente de um PRP.

Foram excluídos pacientes internados, instáveis ou com doenças neuromusculares, sujeitos que possuam outras doenças respiratórias, sujeitos acometidos recentemente por outras comorbidades, como infarto do miocárdio, falência cardíaca, acidente vascular encefálico e neoplasias ou, ainda, sujeitos submetidos previamente a pneumonectomias ou outras cirurgias de caixa torácica. A presença de comorbidades não foi considerada como critério de exclusão, desde que estáveis, uma vez que a grande maioria dos DPOC's são idosos, comumente acometidos por múltiplas comorbidades.

4.3 Programa Educacional

Durante as primeiras avaliações, todos os sujeitos participaram de um programa educacional no anfiteatro da própria clínica, onde receberam informações sobre o desenvolvimento e progressão da doença, sobre o seu tratamento, tanto medicamentoso como não-medicamentoso, sobre o uso correto do oxigênio e importância de realizar um programa de reabilitação baseado em exercícios. Todos os pacientes receberam uma cartilha com o conteúdo do programa educacional.

4.4 Programa de Reabilitação Pulmonar Domiciliar

O PRPD foi auto-monitorado e acompanhados, sendo composto da mesma combinação de exercícios de fortalecimento de MMSS e MMII de um programa ambulatorial. Em caso de algum paciente não possuir condições financeiras para aquisição dos halteres e caneleiras, estes foram disponibilizados pela clínica. Inicialmente, os pacientes deste grupo receberam o treinamento do programa de exercícios por um fisioterapeuta do serviço e encorajados a seguir o protocolo em casa.

Durante as 12 semanas de treino, os indivíduos receberam ligações telefônicas semanais do mesmo profissional da clínica no sentido de acompanhar o incremento de carga, detectar qualquer tipo de problema, tirar possíveis dúvidas e reforçar a importância da reabilitação. Foi recomendado aos pacientes reduzirem a intensidade ou cessarem o exercício, em caso de alto grau de dispneia ou qualquer outro sintoma de desconforto, bem como a comparecerem à clínica o mais breve possível.

Os critérios de utilização de oxigênio e o protocolo de incremento de carga nos exercícios de MMSS e MMII foram os mesmos para todos os pacientes do grupo PRPD, respeitando as individualidades. No PRPD, os pacientes realizaram caminhadas de 30' em local plano, respeitando-se a tolerância individual. Para estes pacientes foi solicitado o preenchimento de um diário para cada sessão de treino.

4.5 Provas de função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados no Instituto do Pulmão de Cascavel por meio do pletismógrafo Jaeger Vmax (Care Fusion - Pneumotach ID 0-25A6-221C-1A9A, *Germany*) seguindo as diretrizes nacionais para a realização de provas de função pulmonar da SBPT⁵⁸ e ERS^{59, 99, 100}.

Os pacientes realizaram o teste sentados, com corpo ereto, em posição confortável, com apoio de MMSS. Todos os exames foram realizados por um técnico treinado visando obter a cooperação necessária do paciente e operar apropriadamente o equipamento para assegurar resultados acurados e reproduzíveis. A calibração do aparelho foi realizada antes de cada exame com seringa de 3L. Todos os testes de função pulmonar foram lidos e laudados por pneumologista ligado ao serviço e participante do projeto de pesquisa⁵⁸.

4.6 Análise da Mecânica Pulmonar

A pressão inspiratória máxima (PImáx) e expiratória máxima (PEmáx) constituem fisiologicamente o mais adequado teste para verificação da pressão gerada pelos músculos ventilatórios.

A P_{Imáx} é um indicativo da capacidade ventilatória e do desenvolvimento de insuficiência respiratória, sendo indicado na avaliação do grau de anormalidade e monitoramento do enfraquecimento dos músculos inspiratórios individualmente na evolução de pacientes. As provas ocorreram no mesmo dia em que os pacientes realizaram as pletismografias. Os testes foram realizados em ambiente silencioso, sentados com o tronco em um ângulo de 90 graus em relação às coxas, respirando de uma maneira bastante tranquila e em repouso^{72, 79, 101}.

4.7 Polissonografia

A avaliação das variáveis fisiológicas durante o sono dos pacientes envolvidos neste protocolo foi realizada através da PSG basal de noite inteira no Laboratório de Sono do Instituto do Pulmão de Cascavel utilizando dois sistemas digitais de PSG (Alice 5, Philips Respironics, Pittsburgh, PA, USA). Todos os sensores de registro foram fixados aos pacientes de uma forma não-invasiva usando fita adesiva, faixas elásticas e colódium.

Foram registradas variáveis fisiológicas, monitoradas simultaneamente, de forma contínua de acordo com a montagem basal, sendo quatro canais de eletroencefalograma (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletrooculograma (EOG) (EOG-esquerdo A2, EOG-direito-A1), quatro canais para a eletromiografia de superfície (EMG) (músculos da região submentoniana, tibial anterior, masseter e sétimo espaço intercostal).

Foi utilizado um canal para um eletrocardiograma (ECG), detecção de fluxo de ar através de dois canais (sensor nasal de fluxo por cânula de pressão e termistor), sensor de temperatura, esforço ventilatório torácico e esforço abdominal através do sistema X-TRACE. Também foram registrados o ronco, a posição corporal, saturação periférica da oxihemoglobina (SaO₂) através de oximetria digital de pulso, a frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR).

Os exames de PSG foram realizados por técnicos experientes e habilitados em curso de PSG, e lidos e estagiados em épocas de 30 segundos, visualmente, por médico pneumologista e especialista em Medicina do Sono, de acordo com os critérios internacionais. Todos os eventos noturnos relacionados ao sono e os movimentos dos membros serão pontuados de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep and Associated Event*¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Os pacientes foram orientados a ficarem de uma maneira mais relaxada possível, tranquilos e que adormeçam naturalmente como se encontrassem em ambiente domiciliar. Todos os sinais foram continuamente gravados durante todo o período de sono de cada paciente.

4.8 Escala de Sonolência de Epworth

A escala de sonolência de Epworth é um instrumento simples proposto para avaliar a sonolência excessiva diurna em adultos. Ela é baseada em questões referindo-se a oito situações cotidianas em ocorrência de sonolência diurna. A escala é autoaplicável. Os pacientes foram orientados a classificar em uma escala de 0 a 3 sobre a probabilidade de vir a sentir vontade de cochilar ou adormecer em oito situações específicas, sendo que 0 é nenhuma chance de cochilar, 1 pequena chance de cochilar, 2 moderada chance de cochilar e 3 alta chance de cochilar.^{105,106}

4.9 Questionário Clínico de Berlin

O questionário clínico de Berlin foi desenvolvido com a finalidade de identificar pacientes com potencial risco para DRS em diversas populações, sendo reconhecido internacionalmente pela sua eficácia na individualização de sujeitos com maior risco para AOS.¹⁰⁷

O instrumento inclui dez itens, contendo respostas em negrito, organizados em três categorias relativas como, ronco e apneia, (contendo 5 itens), sonolência diurna (4 itens), hipertensão arterial sistêmica e obesidade (1 item). Qualquer resposta negritada é considerada positiva. A pontuação é separada em categorias onde a categoria 1 é considerada positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1 a 5. A categoria 2 é considerada positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6 a 8 e a categoria 3 considerada positiva se a resposta para a questão 9 for SIM ou IMC a partir de 30 kg/m². A presença de duas ou mais categorias positivas indicam alto risco.

4.10 Cálculo da Amostra

Foi utilizada uma amostra de conveniência devido ao fato de não termos encontrado na literatura científica um estudo similar ao proposto por nós. Poucos estudos sobre o tema foram encontrados, porém todos eles não utilizaram o padrão ouro para o diagnóstico dos DRS que é a PSG, baseando-se apenas em questionários de qualidade de sono e de qualidade de vida.

4.11 Análise dos Dados

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. Para as comparações intragrupo, foi utilizado o teste t de student para amostras emparelhadas que apresentaram distribuição paramétrica ou o teste de Mann-Whithney para as variáveis cuja distribuição não-paramétrica. As comparações intergrupo foram feitas pela análise de variância (ANOVA) de 1 fator e o pós-teste de Tukey utilizado para comparações emparelhadas toda vez que a hipótese nula for rejeitada pela ANOVA. Para comparações intergrupo das variáveis que apresentarem distribuição não-paramétrica utilizaremos o teste de Kruskal-Wallis e a comparação emparelhada feita pelo teste de Mann-Whithney. O teste do qui-quadrado será utilizado para testar a associação entre os grupos e agudizações/internações. Todas as análises serão realizadas com uso do programa SPSS versão 21.0 para Windows (Chicago, IL, EUA) e o nível de significância estabelecido para todas as análises de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 Estudo I

Prevalence of Overlap Syndrome. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A study protocol.

Julio Cesar Mendes de Oliveira^{1,2}, Anderson Soares Silva¹, Jéssica Julioti Urbano¹, Ezequiel Fernandes de Oliveira¹, Eduardo Araujo Perez³, Roger Andre Oliveira Peixoto¹, Israel Reis Santos¹, Luis Vicente Franco de Oliveira¹.

<http://dx.doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2016.14.437>

Prevalência de Síndrome *Overlap*. Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Um protocolo de estudo.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável, que se caracteriza por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo, devido a alterações nas vias aéreas e ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos^{108,110}

A DPOC é atualmente a quarta principal causa de morte no mundo, mas está projetada para ser a terceira principal causa de morte em 2020.¹¹¹ Mais de 3 milhões de pessoas morreram de DPOC em 2012, representando 6% de todas as mortes no mundo. A doença representa um importante desafio para saúde pública que pode ser prevenido e tratável.

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade crônicas em todo o mundo. Muitas pessoas sofrem com essa doença durante anos e morrem prematuramente dela ou de suas complicações. Globalmente, prevê-se que os custos da DPOC aumentem nas próximas décadas devido à exposição contínua aos fatores de risco de DPOC e ao envelhecimento da população.¹¹²

A SO é um termo usado para descrever a coexistência da AOS com DPOC, sendo proposto pela primeira vez pelo pesquisador David Flenley, quando estimou que a associação destas duas doenças comuns provavelmente envolvia muitos pacientes.¹¹³ De fato, estudos tem demonstrado uma alta prevalência da SO, incluindo um estudo recente que mostrou 66% dos pacientes com DPOC, que participavam de um programa de reabilitação pulmonar, apresentando AOS.¹¹⁴ Além disso, pacientes com SO podem apresentar piora dos sintomas da DPOC.¹¹⁵

A DPOC tem uma prevalência estimada em adultos americanos de 13,9%^{116,117} e a AOS que é um distúrbio marcado por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores (VAS), afeta de 9% a 26% da população adulta dos EUA.¹¹⁸ O termo SO tem sido utilizado para descrever a associação de ambas as condições em um único paciente.¹¹³

Pacientes com SO apresentam um pior prognóstico em comparação com a DPOC ou OSA isoladas. Durante o sono, pacientes com DPOC e AOS apresentam episódios frequentes de dessaturação de oxigênio e têm mais tempo de sono com hipoxemia e hipercapnia do que pacientes com AOS sem DPOC.¹¹⁹ Os eventos apneicos em pacientes com AOS e DPOC combinadas apresentam hipoxemia mais profunda e mais arritmias cardíacas.¹²⁰ Além disso, pacientes com SO são mais propensos a desenvolver hipertensão pulmonar diurna do que pacientes com AOS ou DPOC isoladamente.^{121,122}

Dentre as principais consequências clínicas da SO, destacamos o aumento da incidência de exacerbações, a dessaturação prolongada de oxigênio durante o sono, que pode levar a um aumento da pressão arterial sistêmica e pulmonar. Esse fato aumenta o risco de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita e/ou cor pulmonale.^{123,124} Hawrylkiewicz et al. (2004), mostraram que a prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com AOS foi de 16%, em comparação com 86% de pacientes com SO.¹²⁵

Outros estudos mostraram taxas de mortalidade mais altas em comparação com DPOC ou OSA isolados.¹²⁶⁻¹²⁸ Lavie et al. (1995), verificou que as taxas de mortalidade eram sete vezes maiores na população com SO¹²⁹, enquanto McNicholas e Fitzgerald (1984) observaram uma maior incidência de mortalidade durante a noite¹³⁰ e Mermigkis et al. (2007) relataram uma pior qualidade de vida.¹³¹

Independentemente, a DPOC e a AOS são distúrbios altamente prevalentes¹³²⁻¹³⁴, portanto, o risco de SO deve ser relativamente alto. Estudos recentes estimam que a prevalência de DPOC^{132,135} é de aproximadamente 10%, enquanto que a OSA compromete cerca de 9% a 26% da população adulta.^{134,136,137} A SO apresenta uma prevalência considerável entre os pacientes com DPOC^{114,138-142} e transfere Implicações prognósticas relacionadas ao agravamento da insuficiência respiratória, cardiovascular e outras comorbidades e, em última instância, sobrevivência.¹⁴³

AOS e DPOC são distúrbios inflamatórios sistêmicos comuns com prevalência crescente. Não bem documentada na literatura, a SO leva ao aumento da gravidade da doença, da morbidade e consequente mortalidade. Identificar e tratar adequadamente a AOS em pacientes com DPOC pode melhorar os desfechos da doença, sendo de grande importância que os profissionais de saúde reconheçam antecipadamente estes pacientes através dos sinais e sintomas dos distúrbios respiratórios do sono, especialmente aqueles com DPOC, para que possam ser tratados adequadamente.

OBJETIVOS E HIPÓTESE

Objetivo principal

Determinar a prevalência e a gravidade da SO em pacientes com DPOC, através da polissonografia basal noturna (PSG).

Objetivos secundários

- Verificar a presença de sonolência excessiva diurna, o risco de AOS e a qualidade do sono através da escala de sonolência de Epworth, questionário de Berlim e questionário de Pittsburgh em pacientes com DPOC;

- Identificar se a presença de AOS em pacientes com DPOC está correlacionada com a idade, circunferência do pescoço e da cintura, função pulmonar e índice BODE.

Nossa hipótese é que deve haver uma correlação entre a gravidade da AOS e as variáveis fisiológicas e clínicas dos pacientes com DPOC.

DESENHO DO ESTUDO

O desenho, a condução e a divulgação deste estudo seguirá as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)¹⁴⁴, de acordo com a figura 2. Será realizado um estudo transversal consecutivo para investigar a prevalência e a gravidade da SO em pacientes com DPOC. A amostra será de conveniência, composta por pacientes que procuram atendimento em uma clínica particular especializada em pneumologia na cidade de Cascavel, extremo oeste do estado do Paraná.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (Brasil), protocolo nº 370474/2010. O estudo será conduzido de acordo com os padrões éticos estabelecidos em 1961 pela Declaração de Helsinque e estará de acordo com as Diretrizes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde publicado em dezembro de 2012. A assinatura do consentimento livre e esclarecido será exigida de todos os pacientes, podendo deixar de participar do estudo a qualquer momento sem consequências negativas. Os pacientes clinicamente graves serão encaminhados ao tratamento adequado visando seu estado de saúde e qualidade de vida.

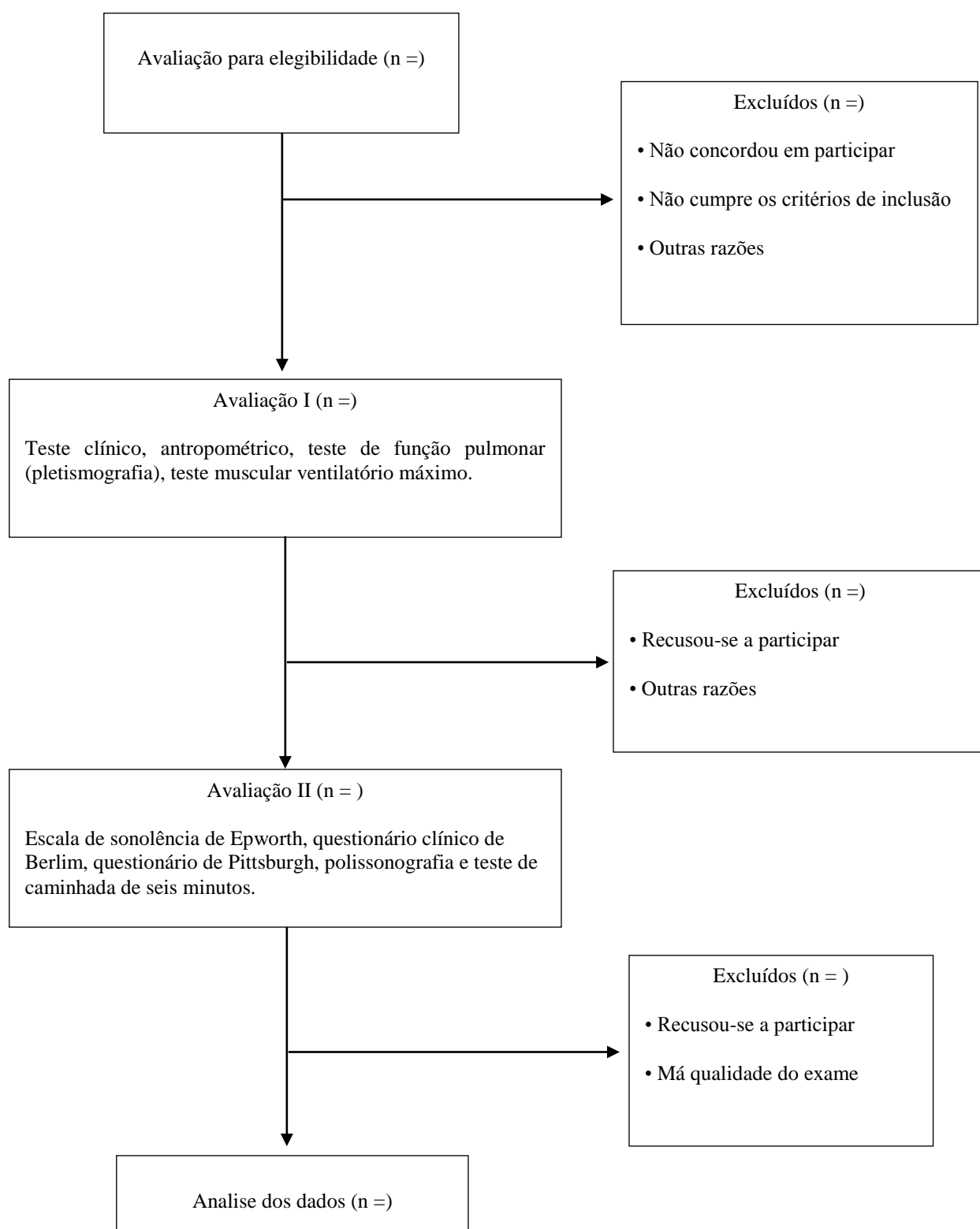


Fig 2. Fluxograma do estudo de prevalência da síndrome de Overlap.

PARTICIPANTES E PROCEDIMENTO DE RECRUTAMENTO

Serão recrutados consecutivamente, pacientes com comprometimentos respiratórios que procuram atendimento em uma clínica particular especializada em Pneumologia na cidade de Cascavel, no estado do Paraná, de setembro de 2016 a julho de 2017. Serão convidados a participar do estudo, adultos diagnosticados com DPOC com base nos critérios de definição da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*^{145,146}, clinicamente estáveis por pelo menos 2 meses. Nenhum dos participantes deverá ter participado previamente em um programa de reabilitação pulmonar (PRP).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes com DPOC serão incluídos neste estudo de acordo com os seguintes critérios de inclusão. Diagnóstico clínico da DPOC com base na orientação GOLD¹⁴⁶, e não apresentaram um episódio de exacerbação por pelo menos 4 semanas antes de ser envolvido no estudo. Os pacientes serão agrupados de acordo com os valores do volume expiratório forçado (VEF₁%) para avaliar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo. Pacientes com VEF₁ ≥ 80% e VEF₁/CVF < 70% serão definidos como leve, VEF₁ ≥ 50% e < 79% e VEF₁/CVF < 70% moderado, VEF₁ ≥ 30% e < 50% e VEF₁/CVF < 70% grave, enquanto VEF₁ < 30% e VEF₁/CVF < 70% como obstrução ao fluxo aéreo muito grave. O critério de estabilidade clínica foi definido como sendo de sintomatologia estável (dispneia, volume ou cor de secreção), sem variação terapêutica, sem uso de antibióticos e esteroides, a menos que fosse de uso crônico.

Já os critérios de exclusão serão pacientes com doenças pulmonares diferentes da DPOC (por exemplo, asma ou bronquiectasias), cor pulmonale, utilização de analépticos respiratórios, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descontrolada, angina instável, insuficiência cardíaca esquerda, cardiopatia congênita, comorbidade grave como cirrose hepática, insuficiência renal, diabetes não controlada e malignidade ativa, doenças neuromusculares, sequelas de acidente vascular encefálico e indivíduos previamente submetidos a pneumonectomias ou outras cirurgias torácicas.

A presença de comorbidades não será considerada como critério de exclusão, uma vez que a maioria dos pacientes com DPOC são idosos, comumente comprometidos por múltiplas comorbidades.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os sujeitos serão submetidos ao mesmo protocolo de avaliação descrito a seguir. Inicialmente, serão coletados dados demográficos, antropométricos e clínicos de todos os pacientes recrutados, incluindo peso corporal (kg), altura (m), IMC, circunferências do pescoço, quadril e cintura (cm), frequência respiratória e cardíaca e pressão arterial periférica (PAS). As amostras de sangue arterial serão obtidas na posição supina por punção radial. Após esta fase do estudo, os pacientes irão realizar testes de função pulmonar através de pletismografia, estudo do sono através de PSG e responder aos questionários de Berlim, Pittsburgh e escala de sonolência de Epworth.

CIRCUNFERÊNCIAS DA CINTURA E DO PESCOÇO

As verificações das circunferências serão realizadas com os pacientes em posição anatômica, utilizando uma fita métrica não elástica, paralela ao solo, com uma precisão de 0,1 cm. Os pontos de aferição serão padronizados como se segue, de acordo com a literatura científica. Para a circunferência da cintura, será utilizado o ponto entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca, fixando a fita do ponto zero ao tórax a partir do nível da linha axilar, que será utilizada (axilar, xifóide ou abdominal). A circunferência do pescoço será verificada horizontalmente na cartilagem cricóide.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

PLETISMOGRAFIA

Os testes de função pulmonar serão realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Instituto de Pulmão de Cascavel através do pletismógrafo Jaeger Vmax (Care Fusion - Pneumotach ID 0-25A6-221C-1A9A, Alemanha) seguindo as Diretrizes Nacionais para a realização da Função Pulmonar da SBPT¹⁵⁰ e ERS¹⁵¹⁻¹⁵³.

A pletismografia ocorrerá com o paciente na posição sentada de acordo com os padrões estabelecidos pelo ATS/ERS. O diagnóstico de DPOC será confirmado com a razão VEF1/CVF pós-broncodilatador de 0,7ml. A gravidade da doença será classificada de acordo com o GOLD.¹⁴⁶ Os dados coletados do pletismógrafo serão a capacidade vital forçada (CVF), o FEV₁, a capacidade pulmonar total (TLC), a relação VEF1/CVF, a capacidade inspiratória (CI) e a resistência da via aérea (RAW). A DPOC será definida como uma relação VEF1/CVF <75% e a gravidade será determinada com base na percentagem do VEF1 em relação aos valores preditos.

ÍNDICE BODE

O índice BODE integra quatro fatores relevantes para os aspectos respiratórios, perceptivos e sistêmicos da DPOC, incluindo IMC, o grau de obstrução do fluxo aéreo, dispneia funcional e capacidade de exercício. O último é avaliado com um teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Cada componente é graduado, obtendo-se uma pontuação composta de 1 a 10, onde pontuações mais altas indicam maior gravidade. A pontuação do índice reflete o impacto de fatores pulmonares e extrapulmonares sobre o prognóstico e a sobrevida na DPOC.¹⁵⁴

PARÂMETROS DO ESTUDO DO SONO

Serão realizadas PSG utilizando técnicas padrão em todos os pacientes, através do sistema Alice 5 (Philips Respironics, Pittsburgh, PA, EUA), serão registrados os seguintes canais: eletroencefalograma (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculograma bilateral (EOG), eletromiograma de tibial anterior (EMG), ECG, movimento torácico e abdominal, posição corporal, transdutor de pressão para monitoramento respiratório por meio de cânula nasal e oximetria com captação de sinal digital (Masimo®, Irvine, CA, EUA).

Os exames de PSG serão analisados manualmente de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales¹⁵⁵ por um especialista técnico em polissonografia.

Despertares e eventos respiratórios foram classificados usando os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono.¹⁵⁶ Os eventos respiratórios do tipo apneias, serão definidos como uma redução no fluxo aéreo igual a 90% associado ao esforço torácico e abdominal sustentado, hipopneia definida como uma redução no fluxo aéreo igual a 50% associada ao esforço torácico e abdominal sustentado e eventos RERA, definidos como eventos de limitação do fluxo inspiratório seguidos por um despertar observado no EEG que não seja associado a qualquer outro distúrbio do sono.

O índice de apneia-hipopneia (IAH) inclui apneias e hipopneias associadas à queda da oxihemoglobina igual a 4%. O índice de distúrbios respiratórios (IDR) consisti na adição do índice RERA ao IAH.^{157,158} A qualidade do sono será objetivamente avaliada em todos os pacientes do estudo obtendo as seguintes variáveis: eficiência do sono (tempo de sono/ tempo de registro), arquitetura do sono, latência ao sono e índice de despertares.

QUESTIONÁRIO DO SONO DE PITTSBURGH

O questionário do sono de Pittsburgh (QB) será usado para avaliar a qualidade do sono. O PSQI consiste de 19 itens e fornece um índice global validado da qualidade do sono ao longo do intervalo de tempo anterior de 1 mês. Um PSQI maior do que 5 é geralmente considerado um indicador de má qualidade do sono.¹⁵⁹

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

A escala de sonolência de Epworth (ESE) é um questionário autoaplicável, baseado em perguntas sobre situações de sonolência excessiva diurna envolvendo atividades diárias. Os sujeitos são orientados a classificar em uma escala de 0 a 3 a probabilidade de sentir sono ou adormecer em oito situações diferentes. Sendo “zero” nenhuma probabilidade de sentir sono durante qualquer atividade, “um” para pequena probabilidade de acontecer, “dois” com probabilidade moderada e “três” para alta probabilidade.^{160,161}

QUESTIONÁRIO DE BERLIM

O Questionário de Berlim (QB) é um questionário clínico de eficácia reconhecida na verificação do risco para AOS. Este instrumento é composto por dez itens, organizados em três categorias relacionadas ao ronco e AOS (contendo 5 itens), sonolência diurna (4 itens) SH e obesidade (1 item). Qualquer resposta em negrito é considerada positiva. A pontuação é dividida em três categorias em que a categoria 1 é considerada positiva com duas ou mais respostas positivas para as perguntas de 1 a 5. A categoria 2 é considerada positiva com duas ou mais respostas positivas as perguntas 6 a 8 e a categoria 3 é considerada positiva se a resposta para a pergunta 9 for sim ou o IMC superior a 30 kg/m². Duas ou mais categorias positivas indicam um alto risco para AOS.¹⁶²

ANALISE ESTATISTICA

Os dados dos pacientes serão apresentados em gráficos e tabelas com média \pm desvio padrão. Para comparar os pacientes com SO com aqueles DPOC sem SO será utilizado o teste de Fisher para as variáveis categóricas e o teste t de amostra independente para as variáveis contínuas. A análise de correlação e a análise de regressão linear multivariada serão realizadas para determinar a relação entre os parâmetros demográficos, antropométricos, poligráficos e laboratoriais com IAH. As correlações serão pontuadas como fracas ($r = 0-0,49$), moderadas ($r = 0,5-0,74$) ou fortes ($r = 0,75-1$). Os dados serão avaliados em intervalo de confiança de 95% e o valor de significância estatística será considerado $p < 0,05$. Todas as análises serão realizadas utilizando o SPSS versão 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

TAMANHO DA AMOSTRA

O estudo de Soler et al. (2016)¹¹⁴ identificou uma prevalência de 65,9% de SO em pacientes com DPOC, de acordo com o IAH maior que 5 eventos por hora (o efeito do tamanho esperado). Usando o desvio padrão observado pelo estudo de 20,8 eventos/h e assumindo um valor de $\alpha = 0,05$ e um power de = 80%, a amostra necessária foi estimada em 33 pacientes. Seis pacientes (20%) serão adicionados para compensar possíveis perdas de amostra.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SO ou a coexistência de AOS e DPOC são distúrbios sistêmicos inflamatórios comuns, com prevalência crescente que causa significativas quedas da saturação de oxigênio mais acentuadas do que qualquer um destes distúrbios isolados.^{127,163} Estes pacientes apresentam reduções na eficiência do sono, dessaturações de oxigênio, aumento do índice de despertares e excessiva sonolência diurna.¹²⁷

Quando coexistem estas duas patologias, essa síndrome aumenta a gravidade da doença, com conseqüente aumento da morbidade e mortalidade. O tratamento da AOS nos pacientes com DPOC pode melhorar os desfechos da doença, por isso os profissionais de saúde envolvidos com esta população devem se esforçar para reconhecer os pacientes que são mais propensos a distúrbios respiratórios do sono, especialmente aqueles com doença nas vias aéreas, para que possam ser tratados adequadamente.

A qualidade do sono na DPOC é comprometida por vários fatores e estudos adicionais sobre esse tema são necessários para avaliar completamente a relação entre DPOC e AOS, para o diagnóstico precoce e para identificar intervenções terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência global em pacientes com DPOC.

5.2 Estudo II

Prevalence and severity of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Overlap Syndrome.

Prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Síndrome da overlap.

A DPOC e a AOS geralmente causam uma resposta inflamatória e hipóxia. Os pacientes que apresentam estas duas condições clínicas têm um considerável aumento da morbimortalidade. A SO, caracterizada pela sobreposição da AOS e DPOC é de grande importância, porém pouco reconhecida.

Este estudo teve como objetivos determinar a prevalência e a gravidade da SO em pacientes com DPOC através da PSG completa noturna. Foi realizado um estudo transversal consecutivo em um único centro. O desenho, a conduta e o relato deste estudo seguiu as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement*, de acordo com a figura 1. A amostra foi de conveniência, recrutada consecutivamente, composta por pacientes com queixas respiratórias que buscavam atendimento em uma clínica privada especializada em Pneumologia na cidade de Cascavel, no Estado do Paraná, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016.

Todos os sujeitos foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação descrito a seguir. Inicialmente, foram coletados dados sobre os aspectos demográficos, antropométricos e clínicos, incluindo o IMC, circunferências do pescoço, quadril e cintura, FC, FR, PAS e PAD e calculado o índice BODE. Após esta fase do estudo, os pacientes realizaram os testes de função pulmonar através de pletismografia e os estudos do sono através da PSG. Também foram aplicados os questionários de Berlim e Pittsburgh e a escala de sonolência de Epworth.

Foram analisados 118 pacientes com DPOC com média de idade de 71,2 anos, sendo que 76,2% eram do sexo masculino. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estão apresentados na tabela 1. Os valores referentes as provas de função pulmonar verificados através da pletismografia e pressões máximas ventilatórias estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínica dos pacientes.

Variáveis	Todos (n=118)	DPOC (n=48)	AOS leve (n=40)	AOS moderada (n=19)	AOS grave (n=11)
Idade (anos)	71,22 ± 9,35	68,94 ± 9,75	73,1 ± 9,1	74,16 ± 7,23	69,58 ± 9,94
Masc./Fem. (%)	76,2 / 23,7	77 / 22,9	75 / 25	78,9 / 21	72,7 / 27,3
Peso (kg)	71,6 ± 16,9	67,4 ± 16,05	74,28 ± 14,79	73,95 ± 14,1	76 ± 26,84
IMC (kg/cm ²)	25,58 ± 4,84	24,3 ± 4,08	26,49 ± 4,65	26,65 ± 4,55	26,08 ± 7,52
Cintura (cm)	98,9 ± 13,91	95,19 ± 12,5	102,87 ± 12,68	98,58 ± 12,09	101,55 ± 22,31
Pescoço (cm)	38,48 ± 4,07	37,67 ± 3,68	39,13 ± 3,88	39,11 ± 3,68	38,64 ± 6,45
Anos Maço	40,59 ± 13,36	40,82 ± 13,3	39,9 ± 14	39,8 ± 12,3	43 ± 14,4
PAS (mmHg)	126,45 ± 12,45	128,4 ± 9,56	123,59 ± 12,87	128,95 ± 13,28	124,17 ± 17,81
PAD (mmHg)	77,52 ± 6,81	77,23 ± 6,49	77,44 ± 6,37	77,89 ± 7,13	78,33 ± 9,37
SpO ₂ basal	94,31 ± 3,62	94,75 ± 2,36	94 ± 3,57	93,53 ± 6	94,75 ± 3,13

Legenda: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; AOS: Apneia obstrutiva do sono; Kg: Quilograma; IMC; Índice de massa corpórea; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio. Os dados foram expressos em porcentagem, média e desvio padrão.

Tabela 2. Variáveis da função pulmonar pressões máximas ventilatórias.

Variáveis	Total (n=118)	DPOC (n=48)	DPOC + AOS leve (n=40)	DPOC + AOS moderada (n=19)	DPOC + AOS grave (n=11)	p
VEF1 (%)	48,3 ± 18,2	42,2 ± 16,8	48,4 ± 16,9	56,3 ± 16,2*	60,3 ± 22,1**	0,002
CVF (%)	72,8 ± 19,7	68,6 ± 20,3	74,1 ± 19,9	76,7 ± 15,9	80,0 ± 20,3	ns
VEF1/CVF (%)	63,2 ± 19	60,4 ± 20,6	61,9 ± 18,7	67,1 ± 14,6	73,2 ± 17,4	ns
CPT (%)	107,7 ± 39	113,1 ± 53	108,5 ± 24,9	97,3 ± 30,5	89,0 ± 22,3	ns
CI (%)	80,7 ± 28,3	75,1 ± 28	90,4 ± 28,9	77,4 ± 23,1	77,6 ± 30,0	ns
VR	226,1 ± 99,3	235 ± 94,9	220,4 ± 110,8	233,7 ± 97,4	191,5 ± 77,2	ns
PiMAX	83,7 ± 32,8	86,1 ± 31	84,7 ± 39,2	78 ± 25,8	80,0 ± 27,8	ns
PeMAX	76,5 ± 27,5	77 ± 26,9	74,8 ± 29,0	77,0 ± 27,2	80,1 ± 28,3	ns

Legenda: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; AOS: Apneia obstrutiva do sono; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: Índice de Tiffeneau; CPT: Capacidade pulmonar total; CI: Capacidade inspiratória; VR: Volume residual; PiMAX: Pressão inspiratória máxima; PEmax: Pressão expiratória máxima. Os dados foram expressos em média e desvio padrão. *p<0,05 entre o grupo DPOC e DPOC + AOS moderada; **p<0,05 entre o grupo DPOC e DPOC + AOS grave.

A tabela 3, apresenta as variáveis polissonográficas. Os valores referentes aos índices de gravidade da DPOC e questionários relacionado ao sono a escala de sonolência de Epworth podem ser observados na tabela 4.

Tabela 3. Variáveis polissonográficas

Variáveis	DPOC (n=48)	DPOC + AOS Leve (n=40)	DPOC + AOS Moderada (n=19)	DPOC + AOS Grave (n=11)
Tempo total sono (min)	234,85 ± 88,16	269,4 ± 72,9	267,74 ± 70,55	318,74 ± 70
Latência sono (min)	39,72 ± 52,1	32,58 ± 19,79	30,42 ± 31,34	11,91 ± 12,18
Latência REM (min)	123,2 ± 93,86	137,44 ± 109,74	154,89 ± 82,22	11,91 ± 12,18
Eficiência do sono (%)	54,8 ± 19,9	60,46 ± 15,18	62,9 ± 16,8	73,95 ± 11,51
NREM1 (%TTS)	18 ± 15,9	20,63 ± 12,01	27,65 ± 17,97	32,75 ± 24,34
NREM2 (%TTS)	40,79 ± 14,19	45,38 ± 9,97	42,29 ± 16,94	32,71 ± 15,03
NREM3 (%TTS)	28,12 ± 13,8	18,59 ± 10,88	18,9 ± 11,68	9,28 ± 7,5
REM (%TTS)	13,06 ± 10,36	15,41 ± 8,6	11,16 ± 6,95	14,45 ± 9,47
IAH/h	1,8 ± 1,4	8,86 ± 3,05	20,93 ± 3,8	40 ± 6,9
SpO2 Basal (%)	94,75 ± 2,35	93,95 ± 3,55	93,74 ± 5,97	94,73 ± 3,28
SpO ₂ média sono(%)	91,2 ± 3,5	90,5 ± 2,74	91,68 ± 2,76	82,35 ± 25,99
SpO ₂ mínima sono (%)	84,54 ± 7,61	79,93 ± 6,56	74,79 ± 10,99	73,55 ± 13,3
IDO	6,9 ± 8,3	22,6 ± 17,8	71,68 ± 57,05	74,09 ± 89,24
Tempo SpO ₂ < 90% TTS	5,14 ± 15,9	1,2 ± 2,7	1,9 ± 3,2	3,54 ± 10,18
Tempo SpO ₂ < 80% TTS	1,18 ± 7,67	0,37 ± 1,46	0,3 ± 1,05	0,27 ± 0,9
Tempo SpO ₂ < 70% TTS	0,19 ± 1,25	0,19 ± 0,82	0,02 ± 0,06	0,07 ± 0,24
Tempo SpO ₂ < 60% TTS	0,2 ± 0,13	-	-	0,03 ± 0,09
FC Média	72,7 ± 10,9	73,9 ± 11,3	70,8 ± 10	72,25 ± 10,57
FC Máxima	129 ± 39,4	124,15 ± 38,9	130,3 ± 50,8	117 ± 46,33
FC Mínima	57,5 ± 10,6	61,88 ± 11,82	61,22 ± 9,68	63,55 ± 9,45
Índice de despertares	7,12 ± 3,25	12,13 ± 6,89	16,89 ± 7,23	26,78 ± 9,47

Legenda: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; AOS: Apneia obstrutiva do sono; REM: sono com movimentos rápidos dos olhos; NREM: sono sem movimento rápido dos olhos; IAH: Índice de apnéia/hipopneia por hora; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; IDO: Índice de dessaturação da oxihemoglobina; FC: Frequência cardíaca.

Tabela 4. Índices de gravidade da DPOC e questionários relacionado ao sono

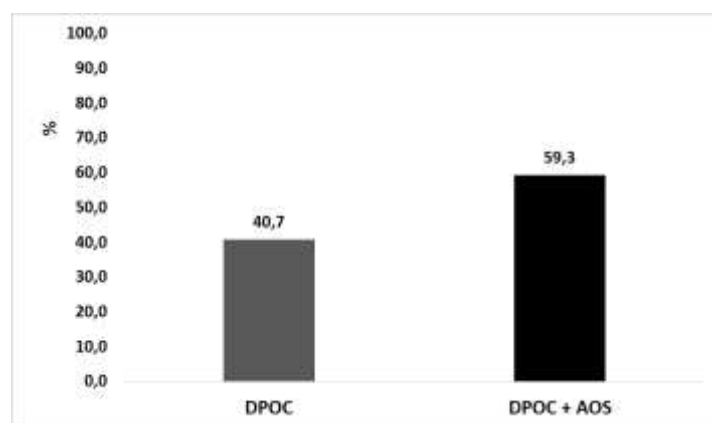
Instrumentos/Índices	DPOC (n=48)	DPOC + AOS Leve (n=40)	DPOC + AOS Moderada (n=19)	DPOC + AOS Grave (n=10)
BODE	4 ± 2	4 ± 2	3 ± 2	4 ± 2
CAT	13,7 ± 7,15	11,52 ± 6,05	10,26 ± 4,16	15 ± 8,9
MMRC	2,1 ± 1,6	1,85 ± 1,36	1,52 ± 1,07	2,3 ± 1,5
Pittsburgh	7,81 ± 4,09	8,27 ± 4,48	7,78 ± 3,01	10,8 ± 4,04
Epworth	6,18 ± 3,21	7,6 ± 3,3	8,89 ± 3,16	12,5 ± 2,67
Berlim (Alto Risco %)	93,75	100	94,73	100

Legenda: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. AOS: Apneia obstrutiva do sono.

BODE: Body-mass index, Obstruction, Dyspnea e Exercise. CAT: COPD Assessment Test.

MMRC: *Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale*. Os dados foram expressos em média e desvio padrão.

Na figura 3, podemos observar a prevalência da SO em pacientes com DPOC. A categorização dos pacientes com DPOC e com SO de acordo com os critérios GOLD estão demonstrados na figura 4 e a figura 5, mostra a frequência das agudizações dos pacientes com DPOC e com SO.

**Figura 3.** Prevalência de apneia obstrutiva do sono em doença pulmonar obstrutiva crônica.

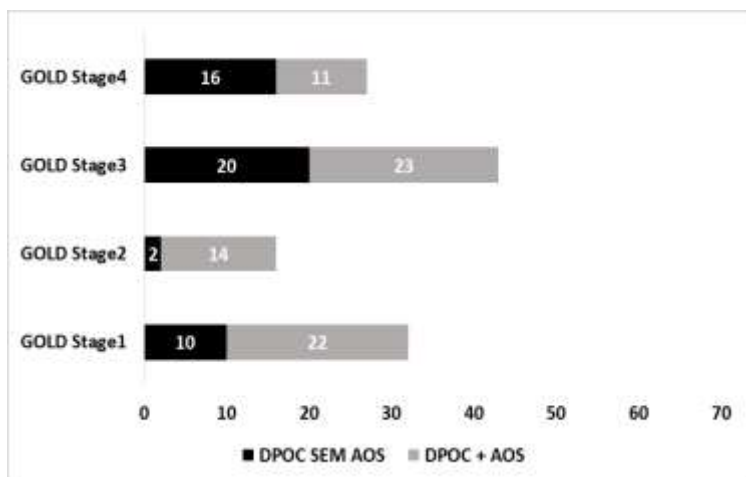


Figura 4. Categorização dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e com síndrome de overlap de acordo com os critérios do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).

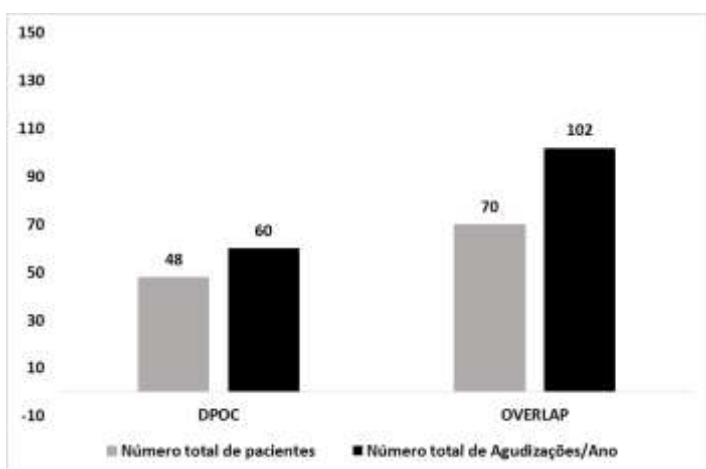


Figura 5. Agudização dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e com síndrome de overlap.

5.3 Estudo III

The Effectiveness of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Sleep Quality of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Efeito da reabilitação pulmonar domiciliar na qualidade do sono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os DRS tornaram-se um importante problema de saúde pública que afeta diretamente a qualidade de vida.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ O sono, considerado restaurador, é necessário a existência humana¹⁶⁹ e intrinsecamente muito importante na manutenção do bem-estar físico e psicossocial.¹⁷⁰ Os dados científicos disponíveis na população geral indicam que as queixas de sono são muito comuns.

A DPOC é uma doença pulmonar crônica mais comum e uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo.¹⁷¹⁻¹⁷⁹ Esses pacientes frequentemente se queixam de dificuldade em dormir. Estudos têm demonstrado através de avaliações objetivas um considerável comprometimento da qualidade do sono, muitas vezes relacionada a sintomas noturnos como tosse ou produção de expectoração.^{180,181}

Além disso, os pacientes com DPOC comumente apresentam outras anormalidades, tais como dessaturação de oxigênio noturna que pode piorar os distúrbios do sono. Além disso, os DRS, como a AOS, tem sido associada a maior morbidade e mortalidade se a DPOC estiver presente, denominada de OS.¹⁸² Portanto, o sono comprometido pode ser um importante fator para a piorar a qualidade de vida em pacientes com OS. Os DRS também podem estar presentes em outras doenças pulmonares crônicas, porém existem poucos ou nenhum dados publicados sobre esse tema.

Em pacientes com DPOC, o PRP resulta em importantes benefícios para a saúde, como melhora dos sintomas respiratórios, aumenta a tolerância ao exercício e melhora a qualidade de vida.¹⁸³ O treinamento físico tem demonstrado melhorar o sono em sujeitos sem DPOC, mas seu efeito sobre os DRS não tem sido estudado sistematicamente em pacientes com doenças pulmonares crônicas, e especificamente na DPOC.^{168, 1841-186}

Podemos supor que o PRP, incluindo o treinamento físico, poderia contribuir para melhorar a qualidade do sono em pacientes com DPOC e ser um importante fator na melhora da qualidade de vida relacionada a saúde.^{181, 187-190}

Os objetivos deste estudo foram:

- 1) Avaliar o efeito do PRP domiciliar sobre a qualidade do sono através da PSG em pacientes com DPOC;
- 2) Verificar o efeito do PRP domiciliar sobre a função pulmonar e pressões máximas ventilatórias através da pletismografia e manovacuometria em pacientes com DPOC;
- 3) Identificar possíveis alterações nos indicadores de gravidade MMRC, CAT e BODE em pacientes com DPOC submetidos a PRP domiciliar.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo prospectivo consecutivo, caracterizado como série de casos. A amostra inicial foi composta por 216 sujeitos que procuraram por atendimento em uma clínica privada especializada em pneumologia na cidade de Cascavel, extremo oeste do estado do Paraná.

Inicialmente, todos os sujeitos foram submetidos a uma avaliação física, espirométrica¹⁹¹ e nutricional, além de serem aplicados a escala de dispneia modificada do MMRC¹⁹² e o TC6', de acordo com as normas preconizadas pela ATS.¹⁹³ Dois profissionais da saúde devidamente treinados foram responsáveis pelas avaliações, as quais foram realizadas sempre pelos mesmos avaliadores para todos os pacientes envolvidos no estudo. A partir destas variáveis, os pacientes foram classificados de acordo com o escore BODE.¹⁹⁴ Este índice tem uma pontuação que varia de 0 (ótimo) a 10 (pior), apresentando uma correlação com sobrevida para a DPOC.

Foram analisados as variáveis referentes a IMC, calculado pela fórmula peso/altura² (Kg/m²), o índice de obstrução ao fluxo aéreo, mensurado pelo VEF₁ e % do valor previsto pós-broncodilatador através da pletismografia, a escala de dispnéia pelo MMRC e aplicado o TC6' na avaliação da capacidade funcional como preconizado pela ATS.¹⁹³ Após a avaliação inicial, os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão receberam orientações quanto as atividades do PRP Domiciliar que foram executadas no domicílio.

A cidade de Cascavel, no interior do Paraná, é considerada um polo de referência na área da saúde da região. Muitos pacientes que procuraram atendimento na clínica em questão eram oriundos de cidades vizinhas e, portanto, não apresentavam condições para participação em um PRP ambulatorial com a frequência necessária. A pesquisa foi aprovada pelo CEP da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o protocolo número 370474-2010 e todos os pacientes assinaram o TCLE para participação no estudo sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem qualquer ônus.

O PRP proposto foi baseado nas Diretrizes preconizadas pela SBPT¹⁹⁵ e pelo GOLD^{108,109}, com duração mínima de 12 semanas, frequência de 3 sessões semanais, sempre pela manhã e acompanhados por profissionais da área. Os pacientes eram orientados por telefone semanalmente em relação à importância das atividades físicas e sobre eventos adversos. Ao completarem doze semanas de atividades do programa de reabilitação pulmonar, os indivíduos foram recrutados para uma nova avaliação.

Após o término do período proposto inicialmente os sujeitos eram liberados e encorajados a continuarem as atividades físicas inerentes ao programa e a cada mês era feito um novo contato telefônico por um avaliador cego, questionando sobre o estado de saúde geral, efeitos adversos e orientação quanto à continuidade das atividades físicas.

Seleção dos sujeitos

Foram recrutados sujeitos que procuraram atendimento em uma clínica privada especializada em pneumologia na cidade de Cascavel, interior do estado do Paraná, sendo considerados elegíveis pacientes com diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios da SBPT¹⁹⁵, estabilizados clinicamente por pelo menos 2 meses, os quais concordaram em participar do estudo, assinando o TCLE.

O critério de estabilidade clínica foi definido como sendo de sintomatologia estável (dispneia, volume ou coloração da secreção), sem variação terapêutica, não utilização de antibiótico e ou de corticoesteróides, ao menos que fossem de uso crônico. Nenhum dos participantes havia participado previamente de atividades de um PRP.

Foram desconsiderados os pacientes internados, instáveis ou com doenças neuromusculares, sujeitos que possuíam doenças respiratórias associadas, sujeitos acometidos recentemente por outras comorbidades, como infarto do miocárdio, falência cardíaca, acidente vascular encefálico e neoplasias ou, ainda, pacientes submetidos previamente a pneumonectomias ou outras cirurgias de caixa torácica. A presença de comorbidades não foi considerada como critério de exclusão, desde que estáveis, uma vez que a maioria dos portadores de DPOC é composta por idosos, comumente acometida por múltiplas comorbidades.

INTERVENÇÕES

Programa Educacional

Durante os dias das primeiras avaliações, todos os sujeitos portadores de DPOC participaram de um programa educacional no anfiteatro da própria clínica, onde receberam informações sobre o desenvolvimento e progressão da doença, sobre o seu tratamento, tanto medicamentoso como não-medicamentoso, sobre o uso correto do oxigênio e importância de realizar um programa de reabilitação baseado em exercícios. Todos os pacientes receberam uma cartilha com o conteúdo do programa educacional.

Programa de Reabilitação Pulmonar Domiciliar

Cada sessão era composta por exercícios ativos de aquecimento, fortalecimento de MMSS e MMII, condicionamento aeróbico e exercícios de alongamento. A fase de aquecimento consistiu de exercícios físicos calistênicos intercalados para diferentes grupos musculares, de acordo com a tolerância de cada paciente.

Os exercícios de fortalecimento de MMSS foram realizados na posição sentada, de maneira confortável, com halteres, compreendendo 10 repetições de flexão de cotovelo, 10 repetições de abdução de ombro e 10 repetições de flexão de ombro. O fortalecimento de MMII também foi realizado na posição sentada, confortável, com uso de caneleiras, sendo 10 repetições de flexão de quadril e 10 repetições de extensão de joelho. Em caso de algum paciente não possuir condições financeiras para aquisição dos halteres e caneleiras, foram manufaturados pesos para a mesma função.

Todos os exercícios foram realizados até a amplitude máxima alcançada pelo paciente, associados ao padrão respiratório diafragmático e freno-labial. A carga inicial foi de 50% da carga máxima atingida no teste de 1RM¹⁹⁶ para MMSS e MMII, havendo um incremento de 0,5Kg quinzenalmente, até o limite de tolerância do paciente.

O teste para determinação de 1 RM foi realizado inicialmente com um breve aquecimento de 5 minutos com exercícios ativo-livres de MMSS (diagonal primitiva de Kabat e flexo-extensão de ombro) seguido de um protocolo crescente, ou seja, as cargas foram aumentadas progressivamente até a obtenção da maior carga deslocada na amplitude articular total.¹⁹⁶

O condicionamento aeróbico deste grupo foi por meio de caminhada em terreno plano por 30', com intensidade de 60 a 80% da frequência cardíaca máxima atingida no TC6', respeitando-se a tolerância individual, sendo auto-monitorados durante todo o treinamento. Para este grupo de pacientes foi solicitado o preenchimento de um diário para cada sessão de treino.

Os pacientes que apresentaram dessaturação da oxihemoglobina ($SpO_2 < 88\%$) induzida pelo exercício durante a sessão inicial do TC6' ou no caso de já serem oxigênio-dependentes fizeram uso da suplementação de oxigênio. Era permitido aos pacientes reduzirem a intensidade do treino ou cessarem, se necessário, de acordo com o grau de dispneia ou sintomatologia, como tonturas ou desconforto incomum no peito ou em MMII.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Cálculo da Amostra

Devido ao fato de não termos observado na literatura um estudo semelhante ao nosso, pois os poucos estudos encontrados utilizaram medidas subjetivas para avaliar o resultado de um PRP nas variáveis do sono, nós optamos por utilizar uma amostra de conveniência.

Análise dos Dados

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. Para as comparações foi utilizado o teste t de *student* para amostras emparelhadas que apresentaram distribuição paramétrica ou o teste de Mann-Whithney para as variáveis cuja distribuição foi não-paramétrica. Os dados foram representados em média \pm desvio padrão.

Todas as análises foram feitas com uso do programa SPSS versão 22.0 para Windows (Chicago, IL, EUA) e o nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5%.

RESULTADOS

Foram analisados 54 pacientes com DPOC, pré e pós reabilitação pulmonar sendo 79,2% do sexo masculino. Os dados demográficos, antropométricos e clínicos dos pacientes estão apresentados na tabela 5. Os valores referentes as provas de função pulmonar verificados através da pletismografia e as pressões máximas ventilatórias estão apresentados na tabela 6.

Tabela 5. Características demográficas, antropométricas e clínica dos pacientes.

Variáveis (n=54)	Pré	Pós	p
Masc. / Fem. (%)	79,2 / 20,8	-	
IMC (kg / cm ²)	24,43 ± 5,46	26,63 ± 5,46	0,445
PAS (mmHg)	126,29 ± 13,63	125,55 ± 8,39	0,693
PAD (mmHg)	78,33 ± 7,20	76,85 ± 8,86	0,289
SpO ₂ Basal	93,77 ± 4,71	94,26 ± 4,52	0,211

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; Os dados foram expressos em porcentagem, média e desvio padrão

Tabela 6. Valores da função pulmonar e pressões ventilatórias máximas.

Variáveis (n=54)	Pré	Pós	p
VEF1 (%)	50,88 ± 18,52	54,09 ± 20,48	0,080
CVF (%)	75,71 ± 20,28	77,15 ± 20,80	0,424
VEF1/CVF (%)	62,79 ± 17,84	65,87 ± 18,33	0,097
CPT (%)	106,94 ± 43,33	114,19 ± 28,08	0,298
CI (%)	82,19 ± 28,51	92,59 ± 29,08	0,023
RAW (%)	781,35 ± 926,12	1083,96 ± 1405,26	0,169
VR	235 ± 103,55	219,98 ± 82,36	0,261
PiMAX	84,98 ± 34,85	88,11 ± 34,28	0,551
PeMAX	80,11 ± 29,03	76,48 ± 29,09	0,343
Difusão de O ₂	69,84 ± 26,22	73,84 ± 25,81	0,430

Legenda: VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Índice de Tiffeneau; CPT: Capacidade pulmonar total; CI: Capacidade inspiratória; RAW: Resistência da via aérea superior; VR: Volume residual; PImax: Pressão inspiratória máxima; PEmax: Pressão expiratória máxima. Os dados foram expressos em média e desvio padrão.

A tabela 7, apresenta as variáveis polissonográficas. Os valores referentes aos índices de gravidade da DPOC e questionários relacionado ao sono a escala de sonolência de Epworth podem ser observados na tabela 8.

Tabela 7. Variáveis polissonográficas.

Variáveis (n=54)	Pré	Pós	p
Tempo total de sono (min)	271,18 ± 67,16	288,57 ± 97,26	0,221
Latência do sono (min)	28,48 ± 23,34	28,92 ± 24,46	0,918
Latência para o REM (min)	147,38 ± 90,13	116,84 ± 108,08	0,107
Eficiência do sono (%)	65,73 ± 14,26	65,81 ± 31,92	0,983
NREM1 (%TTS)	22,94 ± 15,56	26,04 ± 17,68	0,263
NREM2 (%TTS)	42 ± 13,58	39,20 ± 14,67	0,274
NREM3 (%TTS)	18,39 ± 12,24	20,37 ± 12,53	0,283
REM (%TTS)	13,64 ± 7,88	11,77 ± 9,31	0,187
IAH/h	24,66 ± 17,50	18,63 ± 19,50	0,069
SpO ₂ Média durante o sono (%)	88,99 ± 12,14	90,98 ± 3,41	0,245
SpO ₂ Mínima durante o sono (%)	78,45 ± 8,96	80,11 ± 9,58	0,256
Tempo SpO ₂ < 90% TTS	36,07 ± 94,36	64,59 ± 209,54	0,150
Tempo SpO ₂ < 80% TTS	5,70 ± 15,58	1,96 ± 6,05	0,070
Tempo SpO ₂ < 70% TTS	4,18 ± 13,98	2,53 ± 13,05	0,486
Tempo SpO ₂ < 60% TTS	0,64 ± 4,10	0,03 ± 0,27	0,281
FC Média	74,88 ± 10,57	74,59 ± 10,80	0,831
FC Máxima	128,42 ± 38,19	132,03 ± 38,07	0,453
FC Mínima	62,61 ± 11,65	62,72 ± 10,82	0,944
Índice de despertares	25,09 ± 19,29	22,56 ± 17,54	0,377

Legenda: REM: sono com movimentos rápidos dos olhos; NREM: sono sem movimento rápido dos olhos; IAH: Índice de apnéia/hipopneia; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; IDO: Índice de dessaturação da oxihemoglobina; FC: Frequência cardíaca. Os dados foram expressos em média e desvio padrão.

Tabela 8. Índices e questionários relacionados ao sono

Variáveis (n=54)	Pré	Pós	p
CAT	12,11 ± 6,47	10,74 ± 5,40	0,045
Índice BODE	3,96 ± 2,14	3,63 ± 2,28	0,199
MMRC	1,92 ± 1,35	1,63 ± 1,15	0,055
Pittsburgh	7,20 ± 3,47	6,90 ± 3,75	0,370
Epworth	8,20 ± 3,64	8,53 ± 3,97	0,477
Berlim (Alto Risco %)	70,37	68,51	0,659

Legenda: BODE: **B**ody-mass index, **O**bstruction, **D**yspnea e **E**xercise; CAT; COPD Assessment Test. MMRC; Modified Medical Research Council. Os dados foram expressos em porcentagem, média e desvio padrão.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal causa relacionada ao desenvolvimento da DPOC foi o tabagismo atual ou prévio (83,3% dos casos). O sintoma mais frequente relatado foi a dispneia (88,8%), seguida de tosse produtiva (66,6%) e secreção brônquica (40,0%). Avaliando-se o histórico clínico dos casos identificou-se, além da DPOC, um número significativo de comorbidades, sendo as cardiovasculares e neurológicas mais prevalentes.

Quanto as provas de função pulmonar realizadas através da pletismografia e as pressões máximas ventilatórias por meio da manovacuometria, foi observado diferença significativa apenas em relação a CI. Todas as outras variáveis apresentaram melhoras, entretanto não significativas.

Em relação as variáveis fisiológicas do sono observadas através da PSG não foram observadas diferenças significativas, apesar de observarmos uma melhora na qualidade do sono. A prevalência de AOS com um IAH maior de cinco eventos foi 59,3% (70 pacientes) e IAH > 15 foi de 26,2% (31 pacientes). Essa prevalência observada de SO em pacientes com DPOC foi maior do que a da população em geral. De acordo com os dados preliminares, pôde-se delinear o perfil de pacientes com DPOC associado a uma alta prevalência de AOS, com características de uma população idosa, com múltiplas comorbidades, sugerindo uma qualidade de sono inferior à desejada.

Quando comparados pré e pós PRPD, os valores referentes aos índices de gravidade da DPOC (CAT, MMRC e BODE) apresentaram melhoras, porém apenas o índice CAT apresentou diferença significativa. O mesmo também se observou em relação aos questionários e escalas relacionados ao sono.

Outro ponto a ser discutido é que os pacientes avaliados foram provenientes de uma clínica privada, de modo que pacientes do Sistema Único de Saúde não foram incluídos. Pode-se, perfeitamente, extrapolar que, se esses pacientes fossem incluídos, o perfil clínico dos pacientes provavelmente seria diferente em alguns dos pontos aqui avaliados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health organization (WHO). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). NHLBI/WHO Workshop Report. www.goldcopd.com/workshop/index.html. 2007 and update in 2008.
2. Fabri LM, Hurd SS, For the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur J Respir* 2003; 22:1-2.
3. Jardim JRB, Oliveira JCA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol* 2004; 30: S1-S42.
4. Yaksic MS, Cukier A, Stelmach R. Perfil de uma população brasileira com doença pulmonar obstrutiva crônica grave. *J Pneumol*. 2003; 29(2):64-68.
5. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
6. Gross NJ. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7:84-92.
7. Jardim JR. Doença respiratória mata três por hora no Brasil; cigarro causa 90% dos casos. *Folha Online* (citado em abril de 2003). Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br>.
8. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2)161-71.
9. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with CPOD receiving tiotropium. *Pulm Pharm & Therap* 2005; 18:75-81
10. Casaburi R et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127:809.
11. Anthonisen NR et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 233-239.

12. ZuWallack R et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-1748.
13. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2004;11:7B-59B
14. O'Donnell D et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-840.
15. Wouters EFM, Schols AMWJ. Prevalence and pathophysiology of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1993; 87 Suppl B 45-7.
16. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:976-80.
17. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:102-108.
18. Schols AM, Soeters P, Dingemans M, Mostert R, Frantzen P, Wouters E. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:151-56.
19. Celli BR, Macnee W, ATS/ERS. Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23(6):932-46.
20. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1992; 5:659-64.
21. Macnee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2(1):50-60.
22. Nery LE, Wasseman K, French W et al. Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest* 1983; 83: 446-453.

23. ZuWallack RL, Haggerty MC, Jones P. Clinically meaningful outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004; 117 Suppl12A: 49S-59S.
24. American Thoracic Society / European Respiratory Society ATS/ERS. Statement on skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:S1-S40.
25. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106(5):506-12.
26. Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 46(Suppl.)52S-63S.
27. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(12):1664-9.
28. Decramer M, Debock V, Dom R. Functional and histologic picture of the steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1958-64.
29. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Bredel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51(8):819-824.
30. Jakobsson P, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease COPD, with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3: 192-196.
31. Maltais F, Leblanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax*. 2000; 55(10):848-53.
32. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, Noel M, Leblanc P, Carrier G, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax*. 2004; 59(8):673-8.

33. Hildebrand IL, Sylven C, Esbjornsson M, Hellstrom K, Jansson E. does chronic hypoxemia induce transformation of fiber types? *Acta Physiol Scand.* 1991; 141:435-9.
34. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30:1467-74.
35. Jobin J, Maltais F, Doyon JF. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehab* 1998; 18: 432-437.
36. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinsufflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1557-65.
37. Velloso M, Jardim JR. Funcionalidade do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e técnicas de conservação de energia. *J Pneumol.* 2006; 32(6):580-6.
38. Velloso M, Stella SG, Cendon S, Silva AC, Jardim JR. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest.* 2003; 123:1047-53.
39. Jeng C, Chang W, Wai PM, Chou CL. Comparison of oxygen consumption in performing daily activities between patients with chronic obstructive pulmonary disease and a healthy population. *Heart Lung.* 2003; 32:121-30.
40. Couser JI, Martinez FJ, Celli BR. Pulmonary rehabilitation that includes arm exercise reduces metabolic and ventilatory requirements for simple arm elevation. *Chest.* 1992; 103:37-41.
41. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med.* 1986; 314:1485-1490.
42. Criner GJ, Celli BR. Effect of unsupported arm exercise on ventilatory recruitment in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:56-61.
43. Villaró J, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Avaliação clínica da capacidade do exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12(4):249-59.

44. Serries I, Varray A, Vallet G, Micallef JP, Préfaut C. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 1997; 17(4):232-8.
45. Jones PW, Augusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:822-832.
46. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez MA, Plata VP, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004; 350: 1005-1012.
47. Pitta, F; Troosters, T; Probst, VS; Spruit, MA; Decramer, M and Gosselink, R. Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129: 536-544.
48. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein R. Meta-analyze of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
49. Rodrigues SL; Fonseca e Mendes H; Viegas CAA. Teste de caminhada de seis minutos: estudo do efeito do aprendizado em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. bras. pneumol.* 2004; 30:
50. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. *JAMA* 1968; 203:201-4
51. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1:822-3
52. Butland RJ, Pang J, Cross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-six, and 12-minute walking test in respiratory disease. *BMJ* 1982;284:1607-8.
53. Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988;43:388-92.
54. Jones PW, Augusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-832.
55. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties o functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119:256-70.

56. Rodrigues SL, Viegas CAA. Estudo de correlação entre provas funcionais respiratórias e o teste de caminhada de seis minutos em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol* 2002; 28: 324-8.
57. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol* 2000; 26: S34-S5227.
58. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28: S166-S20628.
59. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-7
60. Elpern EH, Stevens D, Kesten S. Variability in performance of timed walk tests in pulmonary rehabilitation programs. *Chest* 2000; 118:98-105
61. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991 ;(Suppl):25-31.
62. American Thoracic Society. ATS Statement: St. George's Respiratory Questionnaire 2002
63. Souza TC, Jardim JRB, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol* 2000; 26:
64. American Thoracic Society / European Respiratory Society ATS/ERS. Statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1390-1413.
65. Lareau SC, Meek PM, Press P, Anholm JD, Ross PJ. Dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does dyspnea worsen longitudinally in the presence of declining lung function? *Heart Lung*. 1999; 28(1):65-73.
66. Clark CJ, Cochrane JE, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J*. 1996; 9:2590-6.
67. Celli BR. Pulmonary Rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:861-4.
68. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. Pulmonary Rehabilitation. *Chest*. 1997; 112(5):1363-96.

69. Severo VG, Rech VV. Reabilitação pulmonar: treinamento de membros superiores em pacientes com DPOC; uma revisão. *Ver Fisioter e Pesq.* 2006; 13(1):44-52.
70. Spruit MA, Gosselink R, Troosters K, Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J.* 2002; 19:1072-8.
71. Casaburi R. Skeletal muscle function in COPD. *Chest.* 2000; 117:S267-S271.
72. Silva EG, Dourado VZ. Treinamento de força para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Med Esporte.* 2008; 14(3):231-8.
73. Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Panton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J.* 2000; 15:92-7.
74. Rennard SI, Calverley P. Rescue. Therapy and paradox of the Barcalounger. *Eur Respir J* 2003, 21: 916-17.
75. Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 972-7
76. Debigare R, Cote CH, Maltais F. 2001. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:1712–17.
77. Laghi F, Tobin MJ. 2003. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*, 168:10–48.
78. Decramer M, Gosselink R, Toosters T, et al. 1997. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*, 10:417–23.
79. Decramer M, Gosselink R, Toosters T, et al. 1998. Peripheral muscle force in a determinant of survival in COPD. *Eur Respir J*, 12:2615.
80. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. 2002. Midthigh muscle crosssectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:809–13.

81. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, et al. 1995. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 122:823–32.
82. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94, 1184-1191.
83. Cockcroft AE, Saunders MJ, Berry G Randomised controlled trial of rehabilitation in chronic respiratory disability. *Thorax* 1981; 36: 200-203.
84. Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Douglas MK, Paul SM, Stulbarg MS. Exercise training decreases dyspnea and the distress and anxiety associated with it. *Chest* 1996; 110: 1526-1535.
85. Strijbos JH, Postma DS, Van Altena R, Gimeno F, Koeter GH. A comparison between outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest* 1996; 109: 366-372
86. Landry MD, Hamdan E, Mazeedi SA, Brooks D. The precarious balance between 'supply' and 'demand' for health care: The increasing global demand for rehabilitation service for individuals living with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2008;3(3) 393–396
87. Maltais, F et al. Effects of Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2008;149:869-878.
88. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol*. 1984;56(1):133-7.
89. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):48S-53S.
90. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest*. 1996;109(2):387-94.

91. Santos CE, Viegas CA. Padrão do sono em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e correlação entre variáveis gasométricas, espirométricas e polissonográficas. *J Pneumol*. 2003;29(2):69-74.
92. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985;6(4):651-61.
93. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):82-6.
94. Cabral MM. Apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica: impacto do padrão clínico-funcional [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
95. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):7-14.
96. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46. Erratum in: *Eur Respir J*. 2006;27(1):242.
97. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):132-7.
98. Fabbri LM, Boschetto P, Mapp CE; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. COPD guidelines: the important thing is not to stop questioning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:527–8.
99. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1994, 7(6):1197-8.
100. Pereira CAC: II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002, 28(3):S1-S82.

101. American Thoracic Society/European Respiratory Society ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:518–624.
102. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2001; 55:305–310.
103. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr A, Quan S: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
104. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications; 2007.
105. Murray WJ: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545.
106. Murray WJ: Reliability and factor analysis of Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1992; 15(4):376-81.
107. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999, 131(7):485-491.
108. National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health organization (WHO). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). NHLBI/WHO Workshop Report. www.goldcopd.com/workshop/index.html. 2007 and update in 2008.
109. Fabri LM, Hurd SS, For the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur J Respir* 2003; 22:1-2.
110. Jardim JRB, Oliveira JCA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol* 2004; 30: S1-S42.
111. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.

112. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
113. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*, 6 (1985), pp. 51–610
114. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1219-25.
115. Soler-Cataluna JJ et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
116. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970- 2002. *JAMA* 2005; 294(10): 1255-9.
117. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1683-9.
118. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.
119. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 82-6.
120. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; 78(1): 28-34.
121. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6): 835-9.
122. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2): 345-9.

123. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med* 1962;266:639-642.
124. Pierce AK et al. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1966; 45 (5):631-636.
125. Hawrylkiewicz I et al. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Di.* 2004;61(3):148-152
126. Owens RL and Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: The overlap syndrome. *Resp Care* 2010;55(10): 1333-1346
127. Sanders MH et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(1):7–14
128. Marin JM et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Aug 1;182(3):325-31. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC. Epub 2010 Apr 8.
129. Lavie P et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18(3):149-157
130. McNicholas WT and Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289(6449):878
131. Mermigkis C et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract* 2007;61(2): 207-211
132. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
133. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
134. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
135. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
136. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1:1-20.

137. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
138. Calderón E, Carmona C, Arenas M, Fuentes MA, Sánchez A, Capote F. Estudio comparativo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con y sin síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999;35: 539–43.
139. Gullu Z, Itil O, Oztura I, Aslan O, Ceylan E, Baklan B et al. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve obstruktif uyku apne sendromu birlikteligi (overlap sendromu). *Türk Toraks Dergisi*. 2002;2: 161–7.
140. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J*. 2014 Sep;55: 488–92.
141. Kokturk O, Tathcıoglu T, Firat H, Cetin N. “Overlap Sendromu” kronik obstruktif akciğer hastalarında obstruktif sleep apne sendromu. *Tuberkuloz Ve Toraks*. 1996;44: 187–92.
142. Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindicci C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath*. 2002;6: 11–8.
143. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:692-700.
144. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007; 18(6):805-35
145. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
146. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: <http://www.goldcopd.org/> (accessed 08 Dec 2016).

147. Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: A comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62(1):36-40.
148. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Bountziouka V, et al. Neck circumference is correlated with triglycerides and inversely related with HDL cholesterol beyond BMI and waist circumference. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:90–97.
149. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Røislien J, Hjeltnes J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg*. 2011 Apr;21(4):485-91.
150. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28: S166-206.
151. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-17.
152. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1994, 7(6):1197-8.
153. Pereira CAC: II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002, 28(3):S1-S82.
154. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et. al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
155. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001; 55:305–310.
156. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr A, Quan S: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

157. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester (IL): Author; 2014.
158. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
159. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
160. Murray WJ: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
161. Murray WJ: Reliability and factor analysis of Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1992; 15(4):376-81.
162. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999, 131(7):485-491.
163. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):112-118. 19.
164. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13(3):437–458.
165. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92(2):79–84.
166. Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G, Suratt PM. Severity of sleep apnea and automobile crashes. *N Engl J Med* 1989;320(13):868–869.
167. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17):1230–1235.
168. Youngstedt SD, O'Connor PJ, Dishman RK. The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep* 1997; 20(3):203–214.
169. Vandekerckhove M, Cluydts R. The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Med Rev* 2010; 14(4):219–226.

170. Lee M, Choh AC, Demerath EW, Knutson KL, Duren DL, Sherwood RJ et al. Sleep disturbance in relation to health-related quality of life in adults: the Fels Longitudinal Study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(6):576–583.
171. American College of Chest Physicians. Pulmonary Rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112(5):1363–1396.
172. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3 Pt 2):S9–18.
173. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589):765–773.
174. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11):1683–1689.
175. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256–1276.
176. Petty TL. Scope of the COPD problem in North America: early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2):326S–331S.
177. Petty TL, Rennard SI. Introduction: mechanisms of COPD. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 1):219S.
178. Ries AL. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life: the role of dyspnea. *Am J Med* 2006; 119(10 Suppl 1):12–20.
179. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11(3):375–387.
180. Krachman S, Minai OA, Scharf SM. Sleep abnormalities and treatment in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4):536–542.

181. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009; 6(6):441–445.
182. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(2):79–83.
183. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make B, Rochester CL, Zuwallack R, Herrerias C. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131(5 Suppl):4S–42S.
184. Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: Is there a relation? *Sleep Med Rev* 2007; 11(3):231–239.
185. Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev* 2000; 4(4):387–402.
186. Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, Herbert WG. Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 132(2):176–186.
187. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online* 2000; 3(3):121–9.
188. Hong S, Dimsdale JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(7):1088–1092.
189. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011 Jan;15(1):49–56.
190. Oliver SJ, Costa RJ, Laing SJ, Bilzon JL, Walsh NP. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107(2):155–161.
191. American Thoracic Society Statement. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202-18.
192. Wedzicha JA, Jones PW. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

193. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
194. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
195. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol.* 1996;22:105-164.
196. Powers SK, Howley ET. Testes de esforço para a avaliação do desempenho. In: Powers SK, Howley ET. *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho.* São Paulo, Brasil. Manole, 2000:371-390.

Prevalence of Overlap Syndrome. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A study protocol.

Julio Cesar Mendes Oliveira^{1,2}, Anderson Soares Silva¹, Ana Carolina Negrinho de Oliveira Beloto², Jéssica Julioti Urbano¹, Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Eduardo Araujo Perez³, Roger Andre Oliveira Peixoto¹, Israel Reis Santos¹, Luis Vicente Franco Oliveira¹.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Obstructive sleep apnea (OSA) cause an inflammatory response and hypoxia. Patients who have both conditions have increased morbidity and mortality. Overlap syndrome between OSA and COPD is important but under-recognised. **Objectives:** We aimed to determine the prevalence and severity of overlap syndrome in patients with COPD through the overnight standard polysomnography. **Methods/Design:** A consecutive single-center cross-sectional study will be performed. The design, conduct and report of this study followed the guidelines of the Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. The sample will be of convenience, recruited consecutively with respiratory complaints that seek care in a private clinic specializing in pulmonology in the city of Cascavel, in the state of Paraná, from September 2016 to July 2017. All subjects will be submitted to the same evaluation protocol described subsequently. Initially will be collected data on baseline demographic, anthropometric and clinical aspects, including body mass index, neck, hip and waist circumferences, respiratory and cardiac rates, peripheral blood pressure, and BODE index. After this phase of the study, patients will perform lung function tests through spirometry, sleep studies using the standard overnight PSG, and respond to the Berlin and Pittsburgh questionnaires, and Epworth Sleepiness Scale.

Keywords: COPD, respiratory sleep disorders, apnea obstructive sleep, Overlap syndrome, Pulmonary Rehabilitation, Epidemiology.

Trial Registration: This protocol study has been approved by the Research Ethics Committee of the Nove de Julho University (Brazil), process nº 370474/2010, and will be registered on ClinicalTrials.gov.

BACKGROUND

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases.^{1,2,3,4}

COPD is currently the fourth leading cause of death in the world but is projected to be the 3rd leading cause of death by 2020.^{1,6} More than 3 million people died of COPD in 2012 counting 6% of all deaths globally. COPD represents an important public health challenge that is preventable and treatable. COPD is a major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world; many people suffer

from this disease for years, and die prematurely from it or its complications. Globally, the COPD burden is projected to increase in incoming decades because of continued exposure to COPD risk factors and aging of the population.^{1,5}

Overlap syndrome is a term used to describe the coexistence of obstructive sleep apnea (OSA) and COPD, and was first time proposed by the researcher David Flehley, when he estimated that this association of two common diseases probably involved many patients.^{1,5} Indeed, research has indicated a high prevalence of OSA in COPD patients, including one recent study which shows up that 66% of the COPD patients, who enrolled in pulmonary rehabilitation, tested positive for OSA.^{1,7}

*Corresponding author: Luis Vicente Franco de Oliveira. Sleep Laboratory, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, (SP), Brazil. oliveira.lv@uninova.br

¹Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, (SP), Brazil.

Full list of author information is available at the end of the article.

FINANCIAL SUPPORT: The authors would like to acknowledge the technical infrastructure support provided by Lung Institute of Cascavel (Brazil) and by Sleep Laboratory of Nove de Julho University - UNINOVE (Brazil). The Sleep Laboratory receives funding from the Nove de Julho University (Brazil) and research projects approved by the Brazilian financing agencies Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (local acronym FAPESP), protocol no. 2003/01110-4; FCMO receives grants of Coordenação de Apoio ao Pessoal de Nível Superior (CAPES/PROSUP); UNOV receives grants Research Productivity, modality PQ1B, process no. 313053/20146 of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (local acronym CNPq), Brazil.

Received: December 01, 2016; Accepted: December 05, 2016





Furthermore, patients with overlap syndrome may experience worsening symptoms of COPD.¹⁶¹

COPD has an estimated prevalence in U.S. adults of 13.9%^{2,39} and OSA, a sleep disorder hallmarked by repeated episodes of upper airway closure, affects 9% to 26% of the U.S. adult population.¹²³ The term "overlap syndrome" has been used to describe the association of both conditions in a single patient.⁸⁶

Patients with overlap syndrome have a worse prognosis compared with COPD or OSA. During sleep, patients with both COPD and OSA suffer more frequent episodes of oxygen desaturation and have more sleep time with hypoxemia and hypercapnia than OSA patients without COPD.¹²³ The apneic events in patients with combined OSA and COPD have more profound hypoxemia and more cardiac arrhythmias.¹¹⁸ Additionally, patients with combined COPD and OSA are more likely to develop daytime pulmonary hypertension than patients with just OSA or COPD alone.^{124,125}

Among the main clinical consequences of the overlap syndrome, we give attention to the increased incidence of exacerbations, prolonged oxygen desaturation during sleep, which can lead to increased systemic and pulmonary blood pressure. This facts increases the risk of pulmonary hypertension, right heart failure and/or cor pulmonale.^{126,127}

Hawrykiewicz et al. (2004), showed that the prevalence of pulmonary hypertension in OSA patients was 16% compared to 86% in overlap syndrome patients.¹²⁸ Other studies, showed higher mortality rates compared to those with either COPD or OSA alone.¹²⁹⁻¹³¹ A study conducted by Lavie et al. (1995), founded that mortality rates were seven times higher in the overlap syndrome population,¹²⁹ while McNicholas and Fitzgerald (1984) observed the higher incidence of mortality at night study¹³⁰, and other study reported a poorer quality of life.¹³¹

Independently, COPD and OSA are highly prevalent disorders¹²⁵⁻¹²⁷, so the risk of overlap syndrome should be relatively high. Recent studies estimate that the prevalence of COPD^{25,26} is approximately 10% while OSA compromises about 9% to 26% of the adult population.^{122,28,30} The overlap syndrome presents considerable prevalence among patients with COPD^{27,32-35} and carries additional prognostic implications relating to worsening respiratory failure, cardiovascular and other co-morbidities, and ultimately survival.¹²⁶¹

OSA and COPD are common inflammatory systemic disorders with increasing prevalence. Not well documented in the literature, the overlap syndrome leads to increased disease severity, morbidity and mortality. Identifying and appropriately treating OSA in patients with COPD can improve disease outcomes, it is very important to clinicians recognize in advance patients who are presenting signs and symptoms of sleep-disordered breathing, especially those with COPD, so they may be treated appropriately.

AIMS AND HYPOTHESIS

STUDY OBJECTIVES

Main objective

To determine the prevalence and severity of Overlap syndrome in patients with COPD, through the overnight standard polysomnography.

Secondary objectives

- To verify the prevalence of excessive daytime sleepiness, the risk for OSA, and quality of sleep through the Epworth Sleepiness Scale, Berlin questionnaire, and Pittsburgh Questionnaire in patients with COPD;
- Identify whether the presence of OSA in patients with COPD is correlated with age, neck and waist circumference, pulmonary function, and BODE index.

Our hypothesis is that there should be a correlation between the severity of OSA and the physiological and clinical variables from the patients with COPD.

STUDY DESIGN AND SETTING

The design, conduct and report of this study followed the guidelines of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹³² statement, according to figure 1. A consecutive, single-center, cross-sectional study will be performed, to investigate the prevalence and severity of Overlap syndrome in patients with COPD. The sample will be of convenience, composed of patients seeking care in a private clinic specialized in pulmonology in the city of Cascavel, extreme west of the state of Paraná.

ETHICAL AND LEGAL ASPECTS

This protocol study has been approved by the Research Ethics Committee of the Nove de Julho University (Brazil), process nº 370474/2010. The study will be conducted in accordance with the ethical standards established in 1961 by Declaration of Helsinki and will be in accordance with the Regulatory Guidelines and Standards of Research Involving Human Subjects of Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde published in December, 2012. The signing of the free and informed consent will be required from all patients, and they will be allowed to withdraw from the study at any time without any negative consequences. Patients with severe clinical problems will be referred to the appropriate treatment aimed at their health status and quality of life.

SUBJECTS AND RECRUITMENT PROCEDURE

Subjects will be recruited consecutively with respiratory complaints that seek care in a private clinic specializing in pulmonology in the city of Cascavel, in the state of Paraná, from

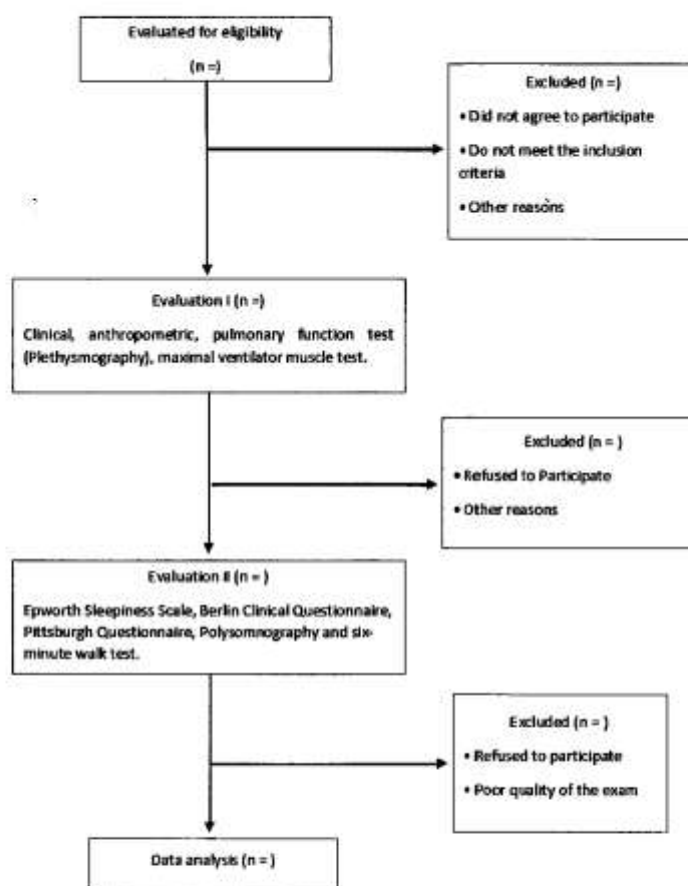


Figure 1. Study flowchart

September 2016 to July 2017. Adult patients diagnosed with COPD based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)^{28,29} definition and spirometric criteria, clinically stable for at least 2 months will be invited to participate in the study. None of the participants may have previously participated in a pulmonary rehabilitation program.

Eligibility criteria

The COPD patients will be enrolled in this prospective study according to the following inclusion criteria. Clinical diagnosis of COPD based on the GOLD guideline.²⁸ Patients will be

grouped according to FEV1% values to assess the severity of airflow obstruction. Patients with FEV1>80% were defined as having mild, FEV1 50%–79% moderate, FEV1 30%–49% severe, while FEV1<30% as very severe airflow obstruction, and have not had an episode of exacerbation for at least 4 weeks before being involved in the study. The clinical stability criterion was defined as being of stable symptomatology (dyspnea, volume or color of secretion), with no therapeutic variation, no use of antibiotics and steroids, unless it was of chronic use.

According to the exclusion criteria, patients with lung diseases other than COPD (e.g., asthma or bronchiectasis), Cor pulmonale, respiratory analeptic utilization, uncontrolled



hypertension, unstable angina, left heart failure, congenital heart disease, severe comorbidity such as hepatic cirrhosis, chronic renal failure, uncontrolled diabetes and active malignancy, neuromuscular disorders, sequelae of stroke and subjects previously submitted to pneumonectomies or other chest surgeries were excluded. The presence of comorbidities will not be considered as exclusion criteria, since they are stable and the great majority of COPDs are elderly, commonly affected by multiple comorbidities.

CLINICAL EVALUATION

All subjects will be submitted to the same evaluation protocol described subsequently. Initially, will be collected data on demographic, anthropometric and clinical baseline for all recruited patients, including body weight (kg), height (m), BMI, neck, hip and waist circumferences (cm), respiratory and cardiac rates, and peripheral blood pressure. Arterial blood samples will be obtained in the supine position by radial puncture. After this phase of the study, patients will perform lung function tests through plethysmography, sleep studies using the standard overnight PSG, and respond to the Berlin and Pittsburgh questionnaires, and Epworth Sleepiness Scale.

Waist and neck circumferences

The circumferences measurement will be performed with the patients in an anatomical position, using a non-elastic tape measure, parallel to the ground, with an accuracy of 0.1cm. The measuring points will be standardized as following, according to scientific literature. For the waist's circumference, the measuring in the middle between the inferior border of the last rib and the iliac crest will be used; fixating the zero point tape to the thorax from the axillary line's level, which is going to be used (axillary, xiphoidian or abdominal). The neck's circumference will be taken horizontally on the cricoid cartilage.⁽⁴²⁻⁴³⁾

Plethysmography

Pulmonary function tests will be performed at the Pulmonary Function Laboratory of the Cascavel Lung Institute through the Jaeger Vmax plethysmograph (Care Fusion - Pneumotach ID 0-25A6-221C-1A9A, Germany) following the national guidelines for conducting pulmonary function of SBPT⁽⁴⁴⁾ and ERS⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. All patients will be plethysmography in the sitting position according to standards established by the ATS/ERS. The diagnosis of COPD was confirmed as a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1s (FEV1)/with a forced vital capacity ratio of 0.7. The severity of the disease was graded according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guideline.⁽⁴⁶⁾

The data collected from plethysmograph will be forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1s (FEV1), total lung capacity (TLC), FEV1/FVC ratio, inspiratory capacity (IC), residual volume (RV) and resistance of upper airway (RAW).

COPD was defined as an FEV1/FVC ratio <75%; the severity was determined based on the percent of predicted FEV1.

BODE index

The BODE index integrates four factors relevant to the respiratory, perceptible, and systemic aspects of COPD, including BMI, the degree of airflow obstruction, functional dyspnea, and exercise capacity; the latter is assessed with a 6-min walking test (δ MWD). Each component is graded and a composite score from 1 to 10 is obtained, with higher scores indicating greater severity. The index score reflects the impact of both pulmonary and extrapulmonary factors on the prognosis and survival in COPD.⁽⁴⁷⁾

Sleep study parameters

An attended nocturnal polysomnography will be performed using standard techniques in all patients at their approximate routine sleeping hours. Via the Alice 5 system, (Philips Respironics, Pittsburgh, PA, USA), the following channels will be registered: electroencephalogram (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), bilateral electrooculogram (EOG), submental and anterior tibialis electromyogram (EMG), EKG, rib cage and abdominal motion by inductive plethysmography, body position, nasal cannula/pressure transducer system for respiratory monitoring and oximetry with digital signal extraction (Masimo[®], Irvine, CA, USA).

The PSG exams will be manually analyzed according to the criteria of Rechtschaffen and Kales by an expert polysomnographic technologist.⁽⁴⁸⁾ Arousals and respiratory events were scored using the American Academy of Sleep Medicine criteria.⁽⁴⁹⁾ Respiratory events consisted of apneas, defined as a reduction in air flow = 90% associated with sustained chest and abdominal effort, hypopneas, defined as a reduction in air flow = 50% associated with sustained chest and abdominal effort, and RERA events, defined as inspiratory flow limitation events followed by an EEG arousal which was not associated with any other sleep disturbance. The apnea-hypopnea index (AHI) included obstructive apneas and hypopneas linked to oxyhemoglobin drop = 4%. The respiratory disturbance index (RDI) consisted of the addition of the RERA hourly index to the AHI.^(46,52)

Sleep quality will be objectively assessed in all study patients by obtaining the following measurements: sleep efficiency (time asleep/time in bed), sleep architecture, latency to persistent sleep and the arousal index.

Pittsburgh Sleep Questionnaire Index

The Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI) will be used to assess the quality of sleep. The PSQI consists of 19 items and provides a well-validated global index of sleep quality over the previous 1-month time interval. PSQI greater than 5 is generally considered an indicator of poor sleep quality.⁽⁵⁰⁾



Epworth Sleepiness Scale

The Epworth Sleep Scale (ESS) is a self-applicable questionnaire, based in questions about situations of excessive sleepiness involving daily activities. The subjects will be oriented to classify in a scale of 0 to 3 the probability of feeling sleepy or falling asleep in eight different situations. Being zero no probability of falling asleep at all, one small probability of it happening, two moderate probability and three high probability.^[19,54]

Berlin Questionnaire

The Berlin Questionnaire (BQ) is a clinical questionnaire of acknowledged efficacy on verifying risk for OSA. This instrument is composed by ten items, organized in three categories relative to snore and OSA (containing 5 items), daytime sleepiness (4 items) SH and obesity (1 item). Any bolded answer is considered positive. The punctuation is divided in three categories in which category 1 is considered positive with two or more positive answers for questions 1 to 5. Category 2 is considered positive with two or more positive answers to questions 6 to 8 and category 3 is considered positive if the answer for question 9 is yes or the BMI is over 30 kg/m². Two or more positive categories indicate a high risk for OSA.^[55]

STATISTICAL ANALYSIS

Data of patients will be presented as mean \pm standard deviation, in the appropriate text and tables. Fisher's exact test was used for categorical variables and independent sample t-test was used for continuous variables to compare patients with overlap syndrome against those without it. Correlation analysis and multivariate linear regression analysis were used to determine the relationship between the demographic, anthropometric, polygraphic and laboratory parameters with AHI. The correlations were scored as weak ($r=0-0.49$), moderate ($r=0.5-0.74$) or strong ($r=0.75-1$). The data was assessed in 95% confidence interval and the statistical significance value was $P<0.05$. All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Sample size

The study by Soler et al. (2016)⁷ identified a 65.9% prevalence of Overlap syndrome in patients with COPD, according to AHI greater than 5 events per hour (the effect of expected size). Using the standard deviation observed by the study of 20.8 events / h and assuming $\alpha = 0.05$ and power = 80%, the required sample was estimated in 33 patients. Six patients (20%) will be added to compensate for possible sample losses.

FINAL CONSIDERATIONS

Overlap syndrome, or the coexistence of OSA and COPD, are common inflammatory systemic disorders with increasing prevalence that causes more significant oxygen disturbances than does either of these disorders alone.^[16,56] Patients have significant reductions in sleep efficiency, oxygen desaturations, as well as increased arousal index and daytime sleepiness.^[19]

When they coexist, their syndrome leads to increased disease severity, morbidity, and mortality. Treating OSA in patients with COPD can improve disease outcomes, so clinicians must strive to recognize patients who are prone to sleep-disordered breathing, especially those with airway disease, so they may be treated appropriately.

The quality of sleep in COPD is compromised by several factors, and additional studies on this topic are needed to fully assess the relationship between COPD and OSA, towards early diagnosis and to identify therapeutic interventions that may improve overall quality of life and survival in patients with COPD.

Description of risks

There will be no risks for included patients.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

JCMO and LVFO defined the concept of the study, created the hypothesis, and wrote the original proposal. EFO, ASS, JIU, EAP and LVFO contributed significantly to writing this proposal. JIU, EAP, IRS, ASS, and LVFO were involved in the critical review of the manuscript. JCMO, RAOP and LVFO wrote this protocol role, with the contribution of all co-authors. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) declare that they have no competing interests.

AUTHOR DETAILS

¹ Lung Institute, Cascavel, (PR), Brasil. ² Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, (SP), Brasil.

REFERENCES

1. National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health Organization (WHO). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). NHLBI/WHO Workshop Report. www.goldcopd.com/workshop/index.html. 2007 and update in 2008.
2. Fabri LM, Hurd SS, For the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur J Respir* 2003; 22:1-2.
3. Jardim JRB, Oliveira JCA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol* 2004; 30: 51-542.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
5. Mathers CD, Loncar O. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
6. Flanagan DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*, 6 (1985), pp. 51-610



7. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredi JS, Malhotra A et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1219-25.
8. Soler-Cataluna JJ et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
9. Jamal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294(10): 1255-9.
10. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1583-9.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.
12. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Houndza T, Oswald M, Kassler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 82-6.
13. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; 78(1): 28-34.
14. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6): 835-9.
15. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2): 345-9.
16. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med* 1962;266:639-642.
17. Pierce AK et al. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1956; 45 (5):631-636.
18. Hawrykiewicz I et al. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61(3):148-152
19. Owens RL and Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: The overlap syndrome. *Resp Care* 2010;55(10): 1333-1346
20. Sanders MH et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(1):7-14
21. Marin JM et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Aug 1;182(3):325-31. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC. Epub 2010 Apr 8.
22. Lavie P et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18(3):149-157
23. McNicholas WT and Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289(6449):878
24. Mermigkis C et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract* 2007;61(2): 207-211
25. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
26. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
27. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
28. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
29. Lavvy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1:1-20.
30. Tuřík S, Santos-Silva R, Taddéei JA, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
31. Calderón E, Carmona C, Arenas M, Fuentes MA, Sánchez A, Capote F. Estudio comparativo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con y sin síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999;35: 539-43.
32. Gullu Z, İlli O, Oeturali, Aslan O, Ceylan E, Baklan B et al. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve obstruktif uyku apne sendromu birlikteliği (overlap sendromu). *Türk Toraks Dengi*. 2002;2: 161-7.
33. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J*. 2014 Sep;55: 488-92.
34. Koltürk O, Tatlıoğlu T, Firat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" kronik obstruktif akciğer hastalarında obstruktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz Ve Toraks*. 1996;44: 187-92.
35. Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindico C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath*. 2002;6: 11-8.
36. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:692-700.
37. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Pocock SJ, et al. STROBE Initiative. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007; 18(6):805-35
38. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
39. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: <http://www.goldcopd.org/> (accessed 08 Dec 2016).
40. Hingorjo MR, Qureshi MA, Mahdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: A comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62(1):36-40.
41. Vailianou NG, Evangelopoulos AA, Bountziouka V, et al. Neck circumference is correlated with triglycerides and inversely related with HDL cholesterol beyond BMI and waist circumference. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:90-97.
42. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Røhlin J, Hjeltneseth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg*. 2011 Apr;21(4):485-91.
43. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28: 5166-206.
44. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-17.
45. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1994, 7(6):1197-8.
46. Pereira CAC. II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002, 28(3):51-582.
47. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.



48. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
49. Iber C, Ancoli-Israel S, Chassin Jr A, Quan S: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
50. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester (IL): Author; 2014.
51. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
52. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
53. Murray WJ: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
54. Murray WJ: Reliability and factor analysis of Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1992; 15(4):376-81.
55. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999, 131(7):485-491.
56. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):112-118. 19.