



ESCOLA  
SUPERIOR  
DE TECNOLOGIA  
DA SAÚDE  
DE LISBOA



INSTITUTO  
POLITÉCNICO  
DE LISBOA

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE O EXERCÍCIO  
EM PACIENTES COM DPOC: REVISÃO SISTEMÁTICA  
COM META-ANÁLISE**

SARA CORREIA

PROFESSORA DOUTORA TERESA TOMÁS, Escola Superior de Tecnologia  
de Saúde de Lisboa

PROFESSORA DOUTORA ELISABETE CAROLINO, Escola Superior de  
Tecnologia de Saúde de Lisboa

Mestrado em Fisioterapia

Lisboa, 2013

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE O EXERCÍCIO  
EM PACIENTES COM DPOC: REVISÃO SISTEMÁTICA  
COM META-ANÁLISE**

SARA CORREIA

PROFESSORA DOUTORA TERESA TOMÁS, Escola Superior de Tecnologia  
de Saúde de Lisboa

PROFESSORA DOUTORA ELISABETE CAROLINO, Escola Superior de  
Tecnologia de Saúde de Lisboa

JÚRI

PROFESSOR DOUTOR MIGUEL GONÇALVES

MESTRE CATARINA SANTOS

Mestrado em Fisioterapia

(Esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2013

## Agradecimentos

---

A realização deste trabalho foi possível com o apoio, colaboração e disponibilidade de várias pessoas, às quais gostaria de expressar o meu agradecimento:

À Professora Doutora Teresa Tomás por toda a sua orientação, ajuda, colaboração, apoio, disponibilidade e profissionalismo ao longo de todo o trabalho.

À Professora Doutora Elisabete Carolino pela sua ajuda indispensável na análise estatística para desenvolvimento de meta-análise.

Aos Investigadores Dr. Michael Dreher, Dr. Luca Bianchi e em especial ao Dr Peter Hawkins, pela disponibilidade e envio da informação necessária à realização do trabalho, sempre que solicitado.

Ao Professor Doutor Miguel Gonçalves pelo exemplo.

Às Colegas e Amigas de Mestrado, Ana, Fátima, Filipa, Flávia, Patrícia e Tânia, pelo espírito de entreajuda.

Ao Tiago pela inspiração e apoio.

Aos meus Amigos, pelo apoio e motivação.

Por último, mas não menos importante, à minha Família pelo amor e apoio incondicional, e por acreditarem em mim em todos os passos da minha vida. Agradeço também por me fazerem acreditar que é possível mais e melhor, e por fazerem de mim tudo o que sou hoje.

A todos, o meu mais profundo e sincero obrigada!

## Resumo

---

**Introdução:** A DPOC é uma das principais causas mundiais de morbidade e mortalidade, representando um problema de saúde pública devido ao elevado consumo de recursos sanitários e económicos associados. A reabilitação pulmonar é uma recomendação standard nos cuidados a estes pacientes, de forma a controlar os sintomas da doença e otimizar a capacidade funcional destes indivíduos, reduzindo assim os custos de saúde associados às exacerbações e limitação da actividade e participação. Contudo, em pacientes com DPOC severa o exercício físico pode ser de difícil desempenho devido a dispneia extrema, diminuição da força muscular e fadiga, ou inclusivé hipoxémia e dispneia durante pequenos esforços e actividades diárias, limitando a sua qualidade de vida. Assim, a VNI têm sido usada em combinação com o exercício, de forma a melhorar a capacidade de exercício nestes doentes, ainda que sem consenso para a sua recomendação.

**Objectivo:** Verificar se a utilização de VNI durante o exercício é mais eficaz que exercício sem VNI, na dispneia, distância percorrida, gasimetria e estado de saúde, em pacientes com DPOC, através de revisão sistemática e meta-análise.

**Resultados:** Dos 208 estudos randomizados controlados identificados, foram incluídos apenas 7. Destes, 4 possibilitaram a realização de meta-análise para PaCO<sub>2</sub> e dispneia. 6 dos 7 estudos apontaram para maior benefício da VNI em relação ao grupo controlo.

**Conclusão:** Verificou-se a influência positiva da VNI durante o exercício, quer em termos de respostas agudas ou crónicas ao exercício, em pacientes hipercapnicos e normocapnicos. independentemente da realização de programas de treino de exercício.

**Palavras-chave:** Ventilação Não Invasiva (VNI), Exercício, Treino de Exercício, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

## Abstract

---

**Introduction:** COPD is a major cause of morbidity and mortality worldwide, representing a major public health problem due to the high health and economic resource consumption. Pulmonary rehabilitation is a standard care recommendation for this patients, in order to control the symptoms and optimize the functional capacity, reducing healthcare costs associated with exacerbations and activity limitations and participation. However, in patients with severe COPD exercise performance can be difficult, due to extreme dyspnea, decreased muscle strength and fatigue. In adiction, hypoxemia and dyspnea during efforts and daily activities may occur, limiting their quality of life. Thus, NIV have been used as adjunct to exercise, in order to improve exercise capacity in these patients. However, there is no consense for this techniqe recomendation.

**Objective:** verify whether the use of NIV during exercise is effective than exercise without NIV in dyspnea, walked distance, blood gases and health status in COPD patients, through a systematic review and meta-analysis.

**Results:** From 208 identified randomized controlled trials, only 7 were included. Of these, only 4 allowed the meta-analysis for PaCO<sub>2</sub> and dyspnea. 6 of the 7 studies indicated the benefit of NIV compared to the control group

**Conclusion:** We verified a positive influence of NIV during exercise, both in terms of acute and chronic responses to exercise in patients either hypercapnic and normocapnic, regardless of conducting training programs of exercise

**Key-Words:** Non Invasive Ventilation (NIV), Exercise, Exercise training, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

## Índice Geral

---

1. Introdução .....	2
2. Revisão da Literatura .....	7
2.1 Disfunção respiratória na DPOC.....	7
2.2 Reabilitação Pulmonar .....	11
2.3 Ventilação Não Invasiva.....	14
2.3.1 Ventilador .....	14
2.3.2 Interface.....	17
2.3.3 Indicação e benefícios da VNI .....	19
3. Metodologia .....	23
4. Resultados .....	27
4.2 Pacientes .....	28
4.3 Programas de Exercício e Ventilação Não Invasiva.....	33
4.4 Variáveis .....	36
4.4.1 Gases Arteriais e SpO <sub>2</sub> .....	36
4.4.2 Dispneia .....	38
4.4.3 Distância Percorrida.....	39
4.4.4 Impacto da Doença .....	40
5. Discussão.....	43
5.1 Qualidade Metodológica .....	43
5.2 Pacientes .....	44
5.3 Programas de exercício e VNI .....	45
5.4 Variáveis .....	48
5.3.1 Gases arteriais e SpO <sub>2</sub> .....	49
5.3.2 Dispneia .....	50
5.3.3 Distância Percorrida.....	51
5.3.4 Impacto da doença medida através da SGRQ.....	52
6. Reflexões e Limitações .....	54
7. Conclusão .....	56
8. Referências Bibliográficas.....	59
Anexo 1 .....	67
Anexo 2 .....	69

## Índice de Tabelas

---

Tabela 2.1 – Classificação combinada de DPOC .....	10
Tabela 4.1 – avaliação metodológica dos estudos incluídos .....	28
Tabela 4.2 – Caracterização da Amostra dos estudos .....	31
Tabela 4.3 – Motivos de Drop Out .....	32
Tabela 4.4 – Desenho de estudo .....	33
Tabela 4.5 – Programa de Exercício .....	34
Tabela 4.6 – Ventilação não invasiva .....	35
Tabela 4.7 – Resultados .....	41

## Índice de Figuras

---

Figura 2.1 Modo S e ST .....	15
Figura 2.2 Modo IPS .....	16
Figura 2.3 Modo PAV .....	16
Figura 2.4 Interfaces .....	18
Figura 4.1 – Fluxograma de selecção dos estudos a incluir na revisão .....	27
Figura 4.2 – Caracterização da amostra total dos estudos por gravidade da doença. 29	
Figura 4.3 – Gasimetria arterial inicial das amostras, em mmHg .....	29
Figura 4.4 – Gasimetria arterial das amostras, em mmHg .....	36
Figura 4.5 – Meta-análise para PaCO <sub>2</sub> .....	37
Figura 4.6 – SpO <sub>2</sub> antes e depois do programa para grupos VNI e control .....	38
Figura 4.7 – Meta-análise Dispneia .....	38
Figura 4.8 – Distância percorrida antes e depois do programa, para grupos VNI e control .....	39
Figura 4.9 – Impacto da doença medida pela SGRQ antes e depois do programa, para grupos VNI e control .....	40

## Lista de Abreviaturas

---

- AC – Adaptações crónicas ao exercício
- BiPAP – Ventilação binível
- CAT – COPD assesment test
- CPAP – Pressão positiva contínua na via aérea
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- EPAP – Pressão positiva expiratória na via aérea
- FA – Fluxo assistido
- FEV – Volume expiratório forçado
- FEV<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo
- FEV/FVC – Índice de tiffeneau
- FiO<sub>2</sub> – fração inspiratória de oxigénio
- FR – Frequência respiratória
- GOLD – Global initiative for chronic obstructive lung disease
- GOLD I – DPOC ligeira
- GOLD II – DPOC moderada
- GOLD III – DPOC grave
- GOLD IV – DPOC muito grave
- HTA – Hipertensão arterial
- IPAP – Pressão positiva inspiratória na via aérea
- IPS – Ventilação por pressão de suporte
- LTOT – Long term oxygen therapy
- mMRC – Modified british medical research council
- NIV – Non invasive ventilation
- VNI – Ventilação não invasiva
- PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
- PaO<sub>2</sub> - Pressão parcial arterial de oxigénio
- PAV – Ventilação assistida proporcional
- PEDro – Escala de avaliação metodológica PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- PS – Pressão de suporte
- PT<sub>C</sub>CO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono transcutâneo
- RA – Respostas agudas ao exercício
- RCT – Randomized controlled trial
- RM – Repetição Máxima

S – Modo espontâneo

ST – Modo espontâneo temporizado

SpO<sub>2</sub> – Saturação Periférica

SGRQ – Saint George respiratory questionnaire

VA – Volume assistido

UCI – Unidade de cuidados intensivos

6MWT – Teste de 6 minutos de Marcha

12MWT – Teste de 12 minutos de marcha

## Capítulo 1 - Introdução

---

## 1. Introdução

---

As Doenças Pulmonares representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo moderno, sendo a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) a mais frequente dentro deste grupo. Esta é uma condição prevenível e tratável, caracterizada por limitação do débito aéreo, que não é totalmente reversível e é habitualmente progressiva, associada a uma resposta anti-inflamatória anómala dos pulmões a partículas e gases, culminando em sintomas de dispneia severa em pequenos esforços com o evoluir da doença(1).

Embora as opções terapêuticas para controlo dos sintomas da doença e atraso da progressão da doença sejam extensos, em pacientes com DPOC severa (grau III e IV) o exercício físico pode ser de difícil desempenho, devido a dispneia extrema, diminuição da força muscular e fadiga(2, 3). Esta limitação ao exercício pode ser dramática, condicionando de forma muito significativa actividades de vida diária e qualidade de vida destes indivíduos.

Neste sentido, além da optimização terapêutica, é frequente a suplementação de oxigénio em situação de hipoxémia e também ventilação não invasiva aquando da presença de hipercapnia. No entanto, embora a utilização de VNI em situação aguda por exacerbação da doença seja aceite como *goldstandard*, não há ainda consenso na sua utilização contínua na DPOC estável com presença de hipercapnia, pela falta de evidência científica comprovativa da sua eficácia em termos de sobrevida.

Um dos principais objectivos da VNI é a diminuição da sobrecarga da musculatura ventilatória e optimização das trocas gasosas, surgindo nos últimos anos a hipótese de que a utilização desta opção terapêutica durante o exercício em pacientes com DPOC poderia ter efeitos positivos. Ainda assim, não há recomendação clara na sua utilização, possivelmente pela utilização de estratégias ventilatórias não ideais para este tipo de doentes.

É certo que a VNI tem evoluído muito nos últimos 20 anos, tendo a indústria desenvolvido mais e melhores ventiladores e interfaces sobretudo nos últimos 5 anos, contribuindo possivelmente para melhores estratégias ventilatórias por maiores amplitudes e possibilidades de parametrização, com acréscimo de maior portabilidade em termos de baterias internas e externas para estes ventiladores, possibilitando a mobilidade dos pacientes, seja em actividades de vida diária, seja em programas de reabilitação pulmonar, indicada para pacientes com DPOC.

Uma vez que a prevalência da DPOC têm vindo a aumentar na última década, e as previsões apontam para um crescente aumento ao longo dos próximos anos, bem como morbidade e custos associados, é fundamental identificar as melhores

estratégias para controlo da progressão da doença e gestão de sintomas, de forma a minimizar o impacto social, tanto em termos de custos gerais, como dependência funcional destes indivíduos. A reabilitação pulmonar é recomendada para estes pacientes, diminuindo os sintomas e possibilitando uma maior independência funcional. No entanto, e como referido anteriormente, para alguns pacientes é muito difícil a realização de exercício físico ou pequenos esforços, inclusivé tarefas de vida diária. Assim, se possível adicionar os benefícios da VNI no processo de reabilitação destes indivíduos, as melhorias nas trocas gasosas e diminuição da sobrecarga muscular poderiam, teóricamente, melhorar a capacidade de exercício, otimizando os resultados dos programas de reabilitação pulmonar. Em adição, em pacientes mais graves, com dispneia em pequenos esforços ou em repouso, a utilização de VNI mesmo durante as actividades de vida diária, poderiam oferecer também maior conforto e diminuição da dispneia, repercutindo-se em melhor qualidade de vida mesmo em situação terminal. Contudo, a evidência científica disponível não suporta de forma inequívoca esta hipótese.

Neste sentido, surgiu a problemática da utilização ou não de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC, bem como compreender e identificar as razões de não uniformidade na recomendação clara para a associação destas modalidades de tratamento. Dessa forma, tendo presente a evolução das estratégias de ventilação não invasiva, conhecimento da doença e evolução da tecnologia disponível, procurou-se analisar de forma sistemática a melhor evidência disponível nos últimos 10 anos, de forma a responder a esta questão.

A prática baseada na evidência é a mais conceituada recomendação nos cuidados de saúde e investigação clínica, defendendo que a experiência clínica deverá ser integrada com a melhor evidência científica externa disponível através de revisões sistemáticas. Os estudos clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas e meta-análises (revisões de múltiplos RCTs) são considerados os produtores de melhor evidência externa na resposta a questões relacionadas com intervenções terapêuticas(4).

A revisão sistemática caracteriza-se como um método de investigação sistemático e explícito para identificar, seleccionar e avaliar de forma crítica pesquisas relevantes e recolher e analisar dados de estudos incluídos nesta revisão, cujas conclusões são estabelecidas com base numa síntese dos estudos incluídos. As grandes vantagens das revisões sistemáticas são a possibilidade de estabelecimento de causalidade entre intervenção e resultado, maior confiabilidade e precisão comparativamente com estudos individuais, conclusões confiáveis, rápida assimilação de informação, limitação do viés e apresentam grande utilidade quando questões

éticas ou financeiras não permitem a realização de um ensaio clínico. No entanto, as revisões sistemáticas estão dependentes da qualidade metodológica dos estudos que lhe servem de base, sendo esta a sua principal desvantagem(5).

As revisões sistemáticas e meta-análises podem ser a melhor forma de evidencia científica disponível na área clínica, e diferem sobretudo pelo tratamento estatístico de forma a integrar quantitativamente os resultados, presente nas meta-análises(5).

O termo meta-análise foi definido inicialmente em 1976 como a análise estatística de uma colecção de resultados de diferentes estudos, com o objectivo de integrar as conclusões e descobertas. Com os anos, e embora tenha sido iniciada nas ciencias sociais, este método de pesquisa foi adoptado de forma inequivoca pela investigação clínica, sobretudo após a década de 80. O rápido aumento do número de meta-análises em investigação clínica deve-se também ao maior foco na prática baseada na evidência, e na necessidade de sínteses fiáveis do extenso leque de investigação clínica. A meta-análise é então uma revisão sistemática organizada e estruturada com uma síntese de um problema de interesse, baseada em estudos independentes sobre esse problema(5). Este método de investigação caracteriza-se por uma avaliação formal da evidência quantitativa de dois ou mais estudos clínicos relacionados com a mesma questão, cujo principal objectivo é obter uma conclusão sumária e válida do corpo de investigação realizada numa determinada temática(6-8). A metodologia de meta-análise baseia-se em procedimentos sistemáticos e explícitos para a identificação de estudos e informação relevante, de forma a reduzir possíveis viés, e permitir a reprodutibilidade do estudo, integrando técnicas estatísticas(7). Estas, permitem uma análise quantitativa sumariada e objectiva dos resultados obtidos no que respeita à evidência científica de uma determinada problemática, oferecendo maior precisão dos resultados globais, maior poder estatístico, maior capacidade de extrapolação para a população geral afectada, bem como avaliar de forma mais precisa resultados contraditórios de diferentes estudos(5, 6).

Uma vez que os estudos clínicos randomizados (RCT) reduzem a possibilidade de viés, e por serem mais homogéneos nos seus desenhos de estudo, as meta-análises em investigação clínica são sobretudo conduzidas com base neste tipo de estudos(6).

Outra das utilidades deste método de investigação é a possibilidade de desenvolvimento de futuras hipóteses e propostas de desenhos de estudo de forma a evoluir os conhecimentos na área de investigação em questão(6, 7). Assim como a revisão sistemática, a meta-análise poderá também estar condicionada pela qualidade metodológica dos estudos que lhe servem de base, nomeadamente no que respeita à

apresentação dos dados e heterogeneidade das populações em análise nos estudos, o que resulta numa limitação à análise estatística e consequente inferência de resultados e conclusões(5).

Em suma, enquanto a revisão sistemática oferece apenas uma revisão ou enquadramento da evidência e resultados obtidos nos diferentes estudos, a meta-análise permite a obtenção de uma síntese quantitativa destes resultados, permitindo uma análise mais objectiva relativamente ao problema em investigação(6).

Desta forma, para o estudo em questão optou-se pela pesquisa de RCTs publicados na última década com associação de VNI ao exercício físico em pacientes com DPOC, de forma a realizar uma meta-análise. A selecção deste método de investigação prende-se com o objectivo de combinar os resultados dos estudos publicados sobre o tema referido, integrando este conjunto de resultados de forma a permitir a identificação de tendências que se possam destacar, para sintetizar e obter uma conclusão única. Assim, e sobretudo pelo facto de estarmos perante uma temática com resultados contraditórios entre estudos, a meta-análise vem oferecer uma triagem e síntese destes estudos, baseada numa metodologia rigorosa que assegura a mais valia da síntese e respectiva reprodutibilidade, sendo por isso a metodologia indicada para o objectivo deste estudo(9).

## **Capítulo 2 - Revisão da Literatura**

---

## 2. Revisão da Literatura

---

### 2.1 Disfunção respiratória na DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma condição prevenível e tratável, caracterizada por uma limitação do débito aéreo, que não é completamente reversível e é habitualmente progressiva, associado a uma resposta anti-inflamatória anómala dos pulmões a partículas e gases(1, 10). As alterações fisiopatológicas características da DPOC encontram-se ao nível das vias aéreas, parênquima e sistema vascular pulmonar, e distinguem-se sobretudo pela inflamação crónica. Esta, é a principal causa das alterações estruturais e estreitamento das pequenas vias aéreas (obstrução dos bronquíolos), bem como da destruição do parênquima pulmonar (enfisema)(1). Como consequência, surge a limitação crónica do fluxo respiratório (diminuição do FEV) e da capacidade retráctil do pulmão, que por sua vez diminui a capacidade das vias aéreas permanecerem abertas durante a expiração, diminuindo também a eficácia de trocas gasosas ao nível da membrana alveolo-capilar(1).

Em adição à inflamação crónica, as fibroses e o exsudado no lúmen das pequenas vias aéreas estão também relacionados com a redução e declínio progressivo do FEV<sub>1</sub> e da relação FEV<sub>1</sub>/FVC, característicos da doença(1). Pela obstrução das vias aéreas periféricas e pela perda da capacidade retráctil do pulmão ocorre um fenómeno designado por *air trapping* que é responsável pela hiperinsuflação pulmonar destes indivíduos. Esta desenvolve-se numa fase inicial da doença e é responsável por alterações mecânicas em que os músculos respiratórios estão em desvantagem funcional, aumentando o trabalho respiratório. Em consequência, uma vez que há um aumento da capacidade residual funcional, há também uma diminuição da capacidade inspiratória, especialmente durante o exercício físico (hiperinsuflação dinâmica), resultando num aumento da dispneia e limitação ao exercício. A hiperinsuflação é, por estas razões, considerada uma das principais causas de dispneia de esforço nestes doentes(1).

No que respeita às trocas gasosas, pode surgir tanto a hipoxémia como a hipercápnia, e progridem à medida que a doença evolui. Há uma redução da ventilação, possivelmente pela diminuição do drive respiratório, que pode levar à retenção de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) quando combinada pelo aumento do trabalho respiratório, devido à obstrução severa e hiperinsuflação combinada com a limitação funcional/mecânica dos músculos respiratórios(1).

A hipersecreção brônquica é também uma manifestação frequente da DPOC, no entanto nem todos os pacientes a apresentam, nem está necessariamente associada à limitação de fluxo aéreo. Surge pela associação de um aumento das células *goblet* e um aumento das glândulas submucosas em resposta a irritação crónica da via aérea, por fumo de tabaco ou outros agentes nocivos(1).

Numa fase mais tardia da doença poderá haver desenvolvimento de hipertensão pulmonar, causada maioritariamente devido a vasocostricção por hipoxia dos capilares pulmonares, possivelmente pelas alterações estruturais que incluem a hiperplasia da íntima e, mais tarde, pela hipertrofia/hiperplasia do músculo liso destes vasos. Com o passar do tempo, a hipertensão pulmonar poderá originar hipertrofia do ventrículo direito e até insuficiência cardíaca direita.

Em suma, as alterações inflamatórias e estruturais agravam com a progressão da doença(1), conduzindo a alterações fisiológicas características, como é o caso da limitação do débito aéreo, hiperinsuflação pulmonar, alteração das trocas gasosas, hipersecreção brônquica, disfunção ciliar, hipertensão pulmonar e cor pulmonale. A hiperinsuflação reduz a capacidade inspiratória uma vez que a capacidade residual funcional está aumentada, especialmente durante o exercício, resultando em dispneia e limitação a capacidade de exercício. (1)

Em pacientes com DPOC, a disfunção muscular periférica é também apontada como um dos mais importantes factores de limitação ao exercício. Isto deve-se às alterações dos músculos esqueléticos resultantes do descondicionamento, diminuição dos níveis de actividade física e inflamação sistémica que ocorre na DPOC(11). Estas alterações caracterizam-se por uma redução na proporção das fibras tipo I resistentes à fadiga, aumento da proporção das menos eficientes fibras tipo II, conseqüente atrofia muscular (pela diminuição da área de fibras tipo I), e redução da actividade das enzimas oxidativas, factores relacionados com a diminuição da força da musculatura periférica e endurance, bem como aumento da fadiga muscular (redução na capacidade do musculo esquelético gerar força em resposta a um determinado *input* neural)(11). Embora se saiba que a fadiga muscular é um fenómeno complexo, podem estar associadas alterações no metabolismo energético a nível muscular. Os pacientes com DPOC apresentam limiares de lactato mais baixos que indivíduos saudáveis, o que leva a uma excessiva acumulação de produtos metabolitos durante o exercício, que por sua vez limitam a contractibilidade e aumentam o risco de fadiga nestes pacientes(11). O aumento dos níveis de CO<sub>2</sub>, como resultado do metabolismo, também aumenta a demanda ventilatória que, por sua vez, leva a uma limitação ventilatória a baixas intensidades de exercício, diminuindo assim a duração da capacidade de exercício nestes pacientes(11).

Durante o exercício, a ventilação destes pacientes está aumentada, devido ao aumento da ventilação de espaço morto, limitação das trocas gasosas, e aumento da demanda ventilatória relacionada com o descondicionamento e disfunção da musculatura periférica. No entanto, a ventilação máxima durante o exercício está também condicionada devido às alterações fisiopatológicas pulmonares destes indivíduos, onde é frequente um atraso no esvaziamento do pulmão na fase expiratória devido à limitação do fluxo aéreo, agravada durante o esforço, levando à hiperinsuflação dinâmica. Esta é responsável pelo aumento do trabalho ventilatório, sobrecarga da musculatura ventilatória e aumento da percepção de desconforto respiratório(12). Pela limitação das trocas gasosas, surge a hipóxia que, por sua vez, aumenta a ventilação pulmonar directamente pelo aumento da estimulação dos quimiorreceptores periféricos e indirectamente pela estimulação da produção de ácido láctico que, como referido anteriormente, contribui para a fadiga muscular e produção aumentada de dióxido de carbono. (12) No que concerne à musculatura ventilatória, há uma adaptação do diafragma nos indivíduos com DPOC à sobrecarga crónica, traduzida por uma maior resistência deste músculo à fadiga, sendo capaz de gerar mais força durante a inspiração comparativamente com indivíduos saudáveis. Contudo, nestes pacientes, a presença de hiperinsuflação coloca os músculos respiratórios numa posição de desvantagem mecânica que, apesar das adaptações diafragmáticas, leva a um compromisso da funcionalidade da força e endurance da musculatura inspiratória. Como resultado da fraqueza da musculatura respiratória surge a hipercapnia, dispneia, dessaturação nocturna e, novamente, diminuição da capacidade de exercício(12).

Todas estas alterações desenvolvem-se, geralmente, por ordem no processo de evolução da gravidade da doença, cuja classificação assenta na severidade da limitação de fluxo aéreo (pós-broncodilatação) e está dividida em quatro estadios com base nos valores de FEV<sub>1</sub> obtidos por espirometria(10, 13):

GOLD I - ligeiro, FEV<sub>1</sub> ≥ 80% predito

GOLD II - moderado, 50% ≤ FEV<sub>1</sub> < 80% predito

GOLD III – grave, 30% ≤ FEV<sub>1</sub> < 50% predito

GOLD IV - muito grave, FEV<sub>1</sub> < 30% predito

Os sintomas da DPOC incluem a dispneia, fadiga, tosse crónica e produção crónica de expectoração(1, 12). São também frequentes episódios de agudização destes sintomas, designados por exacerbações(1). A dispneia e fadiga são os sintomas mais relevantes, repercutindo-se de forma directa na limitação ao exercício que, por sua vez, é um dos principais factores de limitação das actividades de vida diária destes indivíduos. A

ansiedade e desmotivação são uma consequência das limitações da doença e estão também frequentemente associados à limitação de exercício(12).

A DPOC é uma doença multi-sistémica com consequências para além da limitação de fluxo aéreo. Assim, em 2011 as guidelines GOLD foram revistas e foi introduzida uma nova forma de avaliação destes pacientes, combinando a avaliação da sintomatologia, grau de limitação de fluxo, risco de exacerbações e comorbilidades para uma classificação mais global, de forma a melhor adequar as estratégias terapêuticas. Esta avaliação combinada divide os pacientes em quatro grupos: A, B, C e D(1, 14).

Tabela 2.1 – Classificação combinada de DPOC

Grupo	Características	Classificação com espirometria	Exacerbações por ano	Sintomas	
				mMRC	CAT
<b>A</b>	Baixo risco, Menos sintomas	GOLD 1-2	≤1	0-1	<10
<b>B</b>	Baixo risco, Mais sintomas	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10
<b>C</b>	Alto risco, Menos sintomas	GOLD 3-4	≥2	0-1	<10
<b>D</b>	Alto Risco, Mais sintomas	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥10

Legenda: mMRC – Modified British Medical Research Council; CAT – COPD Assesment Test

A DPOC é apontada como uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo, e constitui um problema de saúde pública importante devido ao elevado consumo de recursos sanitários e económicos associados(1, 13). A sua morbilidade aumenta com a idade e pode ser também afectada por outras comorbilidades por condições crónicas, como por exemplo as doenças cardiovasculares, limitações músculo-esqueléticas ou diabetes mellitus. Em 1990, a DPOC foi considerada a 6ª causa de morte e estima-se que será a 3ª causa de morte em todo o mundo em 2020. Este aumento de mortalidade acredita-se estar na origem da crescente prevalência de fumadores em todo o mundo, bem como na diminuição de morte por outras causas frequentes (doença cardíaca isquémica e doenças infecciosas) e envelhecimento da população.

A sua prevalência varia entre Continentes e de País para País, contudo as estimativas apontam para que 10% da população mundial (> 40 anos) sofra desta doença, e em Portugal a sua prevalência está estimada em 5,3% da população activa, sendo o sexo masculino mais afectado(13). A prevalência da DPOC está directamente relacionada com a prevalência de fumadores, embora em muitos países a poluição ambiental ou ocupacional seja o principal factor de risco(1). De acordo com a GOLD, as projecções apontam para um aumento da prevalência e morbilidade da doença, bem como sobrecarga económica ao longo das próximas décadas, devido à contínua exposição a factores de risco e ao envelhecimento da população(1).

No que respeita aos factores de risco que influenciam o desenvolvimento e progressão da DPOC, podemos apontar o fumo do tabaco como o principal e mais estudado factor de risco, no entanto indivíduos não fumadores podem também desenvolver a doença, fortalecendo a hipótese de haver uma predisposição genética para tal, por exemplo por deficiência de alfa 1 antitripsina (1). A idade e género, exposição a poluição ambiental ou ocupacional, história de infecções respiratórias na infância, bem como o estatuto social, que por sua vez poderão condicionar o peso e desenvolvimento gestacional e neonatal do indivíduo, são também apontados como factores de risco para o desenvolvimento da DPOC(1).

De acordo com Celli (2008)(15) o conhecimento sobre DPOC e a capacidade para tratá-la aumentou significativamente com o passar dos anos, existindo actualmente várias medidas terapêuticas disponíveis: campanhas de cessação tabágica, várias opções farmacológicas, administração de oxigenoterapia de longa duração (OLD), reabilitação pulmonar, ventilação não invasiva (VNI), e por fim, transplante pulmonar em algumas situações de enfisema.

## 2.2 Reabilitação Pulmonar

A reabilitação pulmonar define-se como uma intervenção multidisciplinar baseada numa crescente evolução de evidência científica, destinada a pacientes com doenças respiratórias crónicas, e é uma recomendação standard nos cuidados a pacientes com DPOC, de forma a controlar e aliviar os sintomas da doença, optimizando a capacidade funcional destes indivíduos, reduzindo desta forma os custos de saúde associados às exacerbações e limitação da actividade e participação.(12, 13, 16, 17).

Este tipo de reabilitação é apropriado para qualquer paciente com DPOC estável, com limitação da actividade e participação por sintomas respiratórios, e tem como principal objectivo restaurar o máximo nível de independência funcional do paciente. Enquanto programa multidisciplinar engloba geralmente a avaliação do indivíduo, educação (patologia, opções de tratamento e estratégias de *coping*), apoio nutricional, suporte psicológico e exercício físico(17).

O exercício físico, sob o ponto de vista fisiológico, pode ser considerado como uma situação de stress a que o organismo é sujeito, da qual resultam inúmeras alterações ao nível dos vários sistemas do corpo. Ou seja, quando a homeostasia é quebrada pela

actividade física ou exercício, há um aumento ou diminuição do nível de actividade dos vários sistemas corporais, de forma a responder à situação de stress e permitir o retorno à homeostasia. Estas alterações sistémicas, quando em resposta a um único momento de actividade física ou exercício, são designadas por respostas agudas, enquanto que se forem resultantes de actividade física ou exercício regular são designadas de adaptações crónicas(18).

As adaptações agudas à actividade física ou exercício englobam respostas imediatas do sistema cardiovascular, pulmonar, muscular e endócrino. Em termos cardiovasculares há um aumento da frequência cardíaca, volume de ejeção, output cardíaco, tensão arterial, e redireccionamento do fluxo sanguíneo aos tecidos corporais em actividade. No que concerne ao sistema respiratório, verifica-se um aumento da ventilação bem como aumento do fluxo sanguíneo nos pulmões, enquanto que ao nível do sistema muscular há um aumento na produção de força, utilização e produção de energia e produção de calor. Por fim, em termos de sistema endócrino há um aumento da libertação de epinefrina e norepinefrina(18).

No que respeita às adaptações crónicas à actividade física ou exercício, caso esta seja realizada de forma regular e em níveis de intensidade, duração e frequência adequados, teremos adaptações positivas dos vários sistemas, designadas por respostas ao treino ou adaptações. Estas têm como principal objectivo melhorar várias funções corporais tanto em repouso como em resposta aos desafios impostos durante a realização de actividade física ou exercício. Estas respostas englobam um aumento do volume de ejeção e diminuição do output cardíaco ao nível do sistema cardiovascular, melhoria da ventilação e aumento do fluxo sanguíneo nos pulmões ao nível do sistema pulmonar. No que respeita ao sistema muscular há aumento de produção de energia através da massa gorda, diminuição da produção de ácido láctico e, por fim, ao nível do sistema endócrino há uma diminuição na libertação de epinefrina e norepinefrina(18).

Desta forma, com base nas adaptações crónicas ao exercício, o treino de exercício é a melhor estratégia disponível para melhorar a função muscular em pacientes com DPOC e surge em todos estes programas como elemento fulcral e mandatário, suportado pelos graus máximos de recomendações em normas de orientação clínica, para a melhoria da dispneia, qualidade de vida, aumento da força e massa muscular, e tolerância ao esforço(3, 12, 16). É indicado para indivíduos com DPOC com limitação da tolerância ao exercício, dispneia de esforço ou fadiga, e/ou limitação das actividades de vida diária. Estes programas de exercício devem ter em conta a individualidade de cada paciente que, com frequência apresentam limitações ventilatórias, alterações gasimétricas, e disfunção da musculatura global ou respiratória, e devem procurar melhorar a motivação para o exercício

e diminuir os distúrbios de humor, bem como diminuir os sintomas e melhorar a função cardiovascular(12).

Os programas de treino de exercício têm vindo a ser profundamente estudados ao longo dos últimos anos, e existem actualmente recomendações claras para a sua realização. A duração destes programas deverá ser no mínimo de 20 sessões, distribuídas em 3 sessões semanais de pelo menos 30 minutos, num total mínimo de 6 semanas(12, 19). Programas intensos condensados em 4 semanas podem também ser benéficos, embora se dê preferência a programas mais longos por apresentarem resultados mais significativos. Sendo recomendadas 3 sessões de exercício físico semanais, nesta população, caso não seja possível a realização de todas as sessões de treino com supervisão, podem ser realizadas 2 sessões semanais supervisionadas com a condição de haver um terceiro momento de exercício não supervisionado, a nível domiciliário. (12, 19). No que concerne à intensidade de treino, são recomendados treinos de intensidade entre 60% a 70% da capacidade máxima de exercício(12, 19). A escala de Borg para dispneia ou fadiga pode também ser utilizada como orientadora, recomendando-se um nível 4 a 6 como alvo para a intensidade de treino(12). Em termos de especificidade de exercício, é recomendado treino aeróbio com enfoque nos membros inferiores, pelo que treino de endurance em passadeira ou cicloergómetro são preferenciais. No entanto, caso o treino de endurance (ou resistência) não seja tolerado pela sintomatologia do paciente, deve ser aplicado o treino intervalado(12, 20, 21). Este tipo de treino consiste na realização de períodos de exercício a máxima ou alta intensidade anternando com curtos períodos de repouso(22, 23). Em indivíduos saudáveis este tipo de treino demonstrou que é possível realizar mais exercício antes da exaustão comparativamente com a mesma quantidade de exercício quando realizada de forma contínua(22, 23). Da mesma forma, em pacientes com DPOC, o treino intervalado demonstrou eficácia equiparável com o treino contínuo ou de endurance em termos de respostas fisiológicas ao treino e tolerância ao esforço(22).

Além do treino de endurance, são também recomendados, nestes programas, os exercícios de fortalecimento muscular pelo seu potencial benefício em termos de aumento de massa e força muscular. O treino de força deve incluir 2 a 4 séries de 6 a 12 repetições com intensidades de 50 a 85% de uma repetição máxima (1RM). Acredita-se que a combinação do treino de endurance com o treino de força muscular (treino combinado) seja a melhor estratégia para melhorar a disfunção da musculatura periférica dos pacientes com DPOC, por melhorar de forma significativa a força muscular e a endurance sem recorrer a um aumento do tempo de treino de exercício(12).

Contudo, em pacientes com DPOC severa (grau III e IV) o exercício físico pode ser de difícil desempenho, devido a dispneia extrema, diminuição da força muscular e fadiga (2, 3). Em adição, estes pacientes severos podem apresentar também hipoxémia e dispneia

durante o exercício e actividades diárias, limitando inclusivé a sua mobilidade domiciliária (2, 12, 24). Assim, a OLD e a VNI têm sido usadas em combinação com o exercício, com o objectivo de melhorar a capacidade de exercício nestes doentes(2, 12, 25, 26).

## 2.3 Ventilação Não Invasiva

A VNI começou a ser utilizada no início do século XVIII, mas foi na primeira metade do século XX que ocorreram os grandes avanços nesta técnica, com o surto de Poliomielite e o pulmão de aço (ventilação por pressão negativa). Contudo, entre os anos de 1950 e 1960 as vantagens da ventilação invasiva levaram à substituição das técnicas de VNI por pressão negativa. Após o desenvolvimento de máscaras nasais, em 1980, para a aplicação de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) para tratamento da apneia obstrutiva do sono, surgiu novamente grande interesse na VNI, por pressão positiva, para pacientes com falência respiratória aguda ou crónica. A partir desta altura, com o crescente número de indicações clínicas para as quais a VNI demonstrou ser eficaz, bem como a evolução tanto de ventiladores como interfaces permitiram que a VNI fosse um elemento central no tratamento de pacientes com falência respiratória crónica.(27, 28)

A VNI define-se por ser uma técnica ventilatória sem entubação orotraqueal, por pressão positiva, com a finalidade de substituir ou assistir os músculos inspiratórios, e que produz vários efeitos benéficos ao nível do sistema respiratório, tais como: optimização das trocas gasosas, controlo da dispneia, repouso da musculatura ventilatória e diminuição do trabalho ventilatório, repercutindo-se na melhoria de qualidade de vida e prognóstico do paciente. Esta terapia reduz a morbilidade, número e duração de internamentos hospitalares, bem como os custos associados a estes(29).

### 2.3.1 Ventilador

Para realizar VNI é necessária uma interface e um ventilador, que poderá ventilar por controlo de pressão ou controlo de volume(27). Segundo Windish & Storre(30), em geral existem então dois tipos de modos ventilatórios: modos controlados por volume e modos controlados por pressão(27, 28, 30). No primeiro, é programado um volume inspiratório no ventilador e a pressão inspiratória (IPAP) irá variar de acordo com a resistência das vias

aéreas. Contrariamente, nos modos controlados por pressão a IPAP é constante enquanto que o volume inspiratório será variável de acordo com a resistência das vias aéreas. A vantagem dos modos por controlo de volume é a manutenção de um volume corrente estável, embora a oscilação da IPAP possa ser desconfortável; como desvantagem não há uma boa compensação de fugas. Nos modos por controlo de pressão, o volume corrente pode não ser estável devido à resistência das vias aéreas, mas como não há variação da IPAP torna-se mais tolerável pelos pacientes, com o acréscimo de oferecer boa compensação de fugas. Recentemente foram criados novos modos, designados como modos híbridos (modos de pressão de suporte com volume assegurado) que, foram desenvolvidos para ultrapassar as desvantagens dos modos de pressão e volume respectivamente. Ou seja, procuram combinar as vantagens dos modos clássicos, de forma a manter o volume corrente estável, independentemente da resistência da via aérea, sem grandes variações dos níveis de pressões inspiratórias ciclo a ciclo (27, 30). Os modos de pressão de suporte com volume assegurado consistem na programação de volumes alvo pré-determinados que são assegurados pelo ajuste da pressão de suporte dentro de um intervalo pré-determinado de forma automática, quando necessário(31).

Dentro dos modos de pressão, podemos ainda encontrar algumas variantes: Binível (BiPAP), ventilação por pressão de suporte ou Pressão de suporte inspiratório (IPS), Ventilação proporcional assistida (PAV).

- Binível (BiPAP)

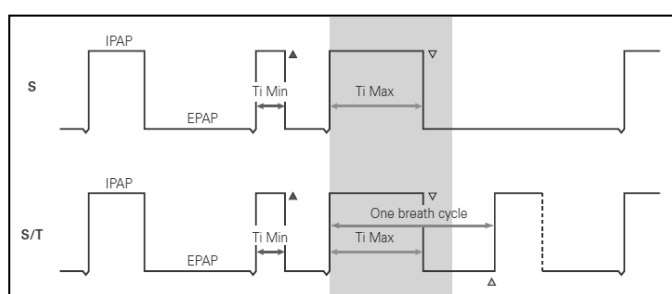


Fig.2.1 Modo S e ST  
Extraída de Manual Clínico Stellar 100™, ResMed

Consiste na aplicação de uma pressão positiva na inspiração (IPAP) e outra na fase expiratória (EPAP), criando um diferencial de pressão definido como pressão de suporte (PS). O paciente pode desencadear e terminar o ciclo respiratório, activando o trigger inspiratório e expiratório (geralmente triggers de fluxo). É geralmente programado um tempo inspiratório máximo que, quando ultrapassado pelo ciclo espontâneo do paciente, o ventilador cicla para a fase expiratória (EPAP)(32)

Dentro da ventilação binível podemos ter essencialmente dois modos, modo espontâneo (S) onde não é programada uma frequência respiratória backup, e modo espontâneo temporizado (ST) onde há a programação de uma frequência de backup, que entrará em funcionamento caso o paciente não realize esforço inspiratório(32).

- Pressão de Suporte Inspiratório (IPS)

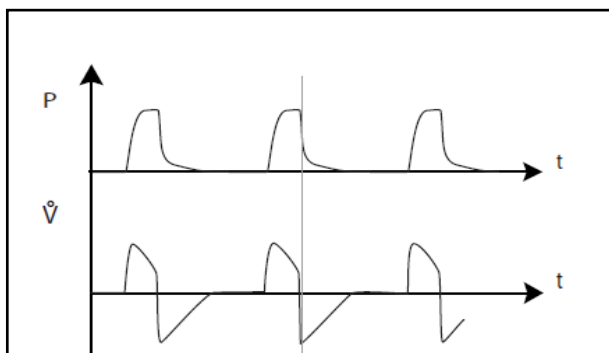


Fig 2.2 Modo IPS  
Extraída de Manual Clínico Elisée 150™, ResMed

Na IPS cada ciclo é desencadeado pelo paciente e suportado pelo ventilador, fornecendo em cada ciclo a pressão de suporte pre-definida, de acordo com uma curva de pressão sincronizada ao esforço inspiratório do paciente. Durante a inspiração a pressão na via aérea aumenta até ao nível de pressão de suporte programado, que é mantido até ao ventilador determinar o final do esforço respiratório do paciente, ou seja, detectar a passagem à expiração. Na fase expiratória, tipicamente não é administrada pressão positiva na via aérea, ou poderá ser administrada uma pressão positiva sempre inferior à pressão inspiratória(24).

- Ventilação Assistida Proporcional (PAV)

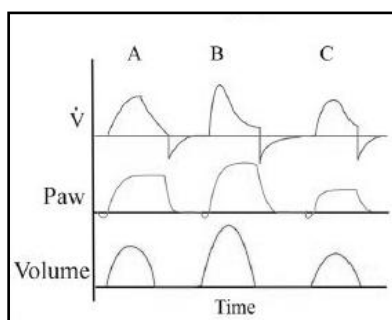


Fig 2.3 Modo PAV  
A – Curva referência  
B – esforço e pressão aumentados em comparação com A.  
C – esforço e pressão diminuídos em comparação com A.  
Extraída de The virtual critical care library, a partir de: [www.respiratoryupdate.com](http://www.respiratoryupdate.com)

Este é um modo com assistência ventilatória parcial, com capacidade de adaptabilidade e proporcionalidade à intensidade e tempo do padrão de ventilação espontânea, fornecendo fluxo e pressão em proporção ao esforço do paciente. O ventilador define a pressão de acordo com a equação motriz, gerando assim pressões em proporção ao esforço respiratório do paciente. Uma proporção do trabalho respiratório total, ou seja, resistência e elastância, é levada a cabo por um nível de suporte definido pelo clínico e pode diminuir especificamente a carga da resistência (fluxo assistido) e da elastância (volume assistido).

Como opções de ventiladores, temos os ventiladores mecânicos volumétricos, ventiladores convencionais de cuidados intensivos com módulos de VNI e ventiladores específicos de VNI, que possibilitaram ao longo dos últimos anos alargar o seu uso a pacientes com maior gravidade, pela sua excelente compensação de fugas, parâmetros de sincronia, facilidade de adaptação e tolerância por parte do paciente(27, 33). O ventilador deve ser selecionado para cada paciente com base na sua eficiência, segurança e conforto. Existem actualmente ventiladores que oferecem opções de modos ventilatórios quer por controlo de pressão quer por controlo de volume, com bons softwares específicos, boa monitorização, e integração de alarmes, facilitando a escolha do melhor ventilador para cada paciente/situação clínica(27, 34). Em adição, estes ventiladores são actualmente geradores de fluxo por turbina, oferecendo uma resposta rápida em termos de subidas e descidas de pressão em resposta à activação do trigger, e poderão também ter a possibilidade de utilizar sistemas abertos, como no caso dos biníveis, ou circuitos fechados com válvula expiratória(27, 34). Outra possibilidade nestes ventiladores é, cada vez mais, a possibilidade de extração de dados através de softwares próprios, de forma a verificar a utilização e eficácia da terapia(27).

### 2.3.2 Interface

Além do ventilador, é fundamental a interface, como referido anteriormente. A interface é o ponto de ligação entre o paciente e o ventilador, e é imprescindível que seja tolerada pelo paciente para que a terapia possa ser administrada. A seleção do interface deverá procurar um maior grau de tolerância, controlo de fugas, e menor incidência de complicações, como lesões cutâneas e inflamações oculares, permitindo uma longa utilização em termos de horas diárias de acordo com as necessidades(34). Existem actualmente inúmeras possibilidades de interfaces, e podemos dividí-las em 6 grupos:

almofadas nasais, nasais, faciais, híbridas (combinação entre almofadas nasais e almofada bucal), faciais totais e peça bucal.

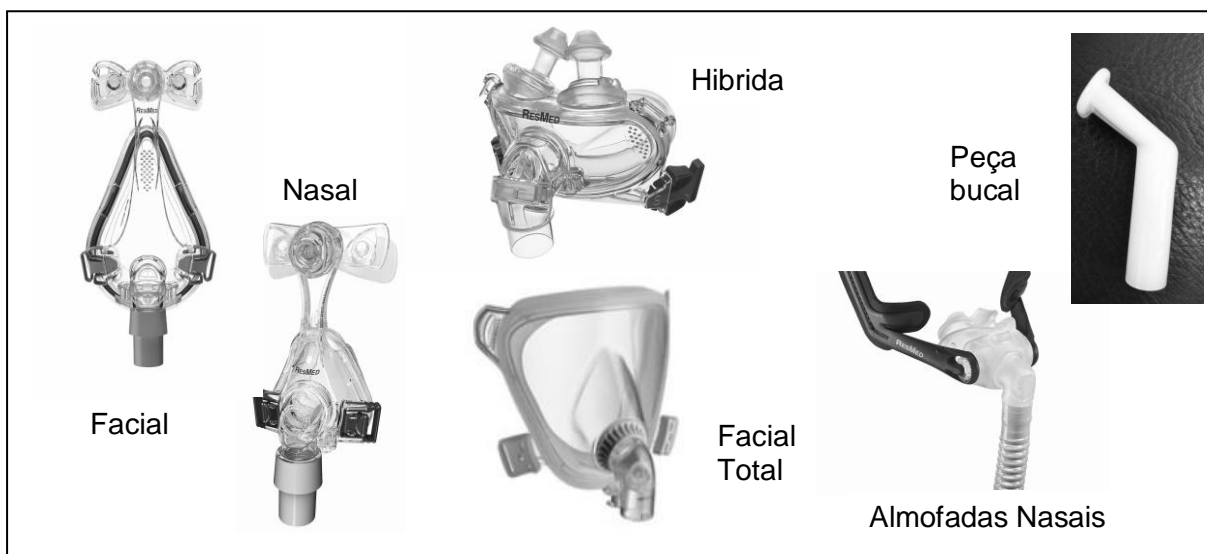


Fig. 2.4 Interfaces

Adaptado a partir de [www.resmed.com](http://www.resmed.com) e [www.healthcare.philips.com](http://www.healthcare.philips.com)

As máscaras de almofadas nasais são boas opções para pacientes com claustrofobia, pois cobrem uma superfície da face muito reduzida. As máscaras nasais oferecem conforto e permitem comunicação e alertas verbais, no entanto podem causar grandes fugas pela boca, especialmente durante o sono, reduzindo a eficácia da ventilação. As máscaras faciais são adequadas quando poderão surgir fugas elevadas pela boca, nomeadamente durante o sono ou situações agudas, em que o paciente se apresenta geralmente dispneico e com respiração bucal (27, 34). As máscaras híbridas correspondem a interfaces que combinam as almofadas nasais com almofada bucal, libertando a ponte nasal e campo visual do paciente, que permite ao paciente ver televisão ou ler durante a VNI, bem como libertar este ponto da face susceptível de feridas e úlceras pela utilização do interface. A máscara facial total é geralmente utilizada em situações agudas e quando não é possível outra opção de interface. Este tipo de máscara apresenta um espaço morto muito elevado e baixa exalação, pelo que requer altos fluxos, que nem todos os ventiladores são capazes de fornecer. Quanto à peça bucal, surge como uma opção em situações de elevada dependência ventilatória, permitindo a ventilação no período diurno com maior liberdade da face(27). Não havendo interface perfeito para todos os pacientes, é importante dispor de vários modelos e opções para melhor adaptar a VNI a cada paciente de acordo com as suas necessidades e comodidade, mas também oferecer mais do que uma única opção caso a VNI seja necessária para além do período nocturno, de forma a alternar os pontos de pressão das máscaras(35). Assim, um interface facial seria ideal para o período nocturno e

um interface nasal, almofadas nasais ou peça bucal para o período diurno, permitindo maior liberdade do paciente durante o dia, alternando pontos de pressão e por isso prevenindo a ocorrência de lesão cutânea.

### 2.3.3 Indicação e benefícios da VNI

Ao longo da última década, a VNI tem sido considerada como um tratamento para pacientes com DPOC e insuficiência respiratória global associada(36-38), sendo actualmente uma medida terapêutica primária nos doentes com DPOC e falência respiratória crónica(35). Em situações agudas, esta terapia provou ser eficaz e é actualmente considerada um tratamento standard, melhorando as trocas gasosas, dispneia, sobrevida, e reduzindo a necessidade de entubação(10, 36-39). Porém, em situação estável o seu uso é ainda controverso, uma vez que não estão claramente estabelecidos os benefícios fisiológicos, aumento de sobrevida e redução de hospitalizações(38-42). Budweiser et. al. (2007)(43) explicou recente esta falta de evidência pela utilização de baixos níveis de suporte inspiratório na maioria dos estudos até à data e, ao utilizar parâmetros ventilatórios aumentados mostrou que estes, além de bem tolerados, traduzem-se efectivamente em ganhos significativos na gasometria arterial, ventilação alveolar em ventilação espontânea, e sobrevida(41, 43). Segundo outros autores, grande parte dos estudos utiliza pressões positivas inspiratórias (IPAP) entre 12 e 18cmH<sub>2</sub>O, parâmetros que não reflectem melhorias fisiológicas, contrariamente à utilização de IPAPs mais elevadas (28cmH<sub>2</sub>O±5.4) – ventilação de alta intensidade – que, além de bem toleradas, reflectem uma melhoria substancial em termos de gases arteriais e ventilação alveolar durante a respiração espontânea(41).

Embora o uso diário e prolongado de VNI no tratamento de DPOC estável com insuficiência respiratória crónica, não seja ainda totalmente recomendado devido à falta de resultados clínicos e benefícios fisiológicos, Alves e colaboradores (2006) mostraram que uma hora de VNI melhora significativamente uma série de parâmetros fisiológicos em pacientes com Insuficiência respiratória crónica, especialmente em pacientes com DPOC (36, 38, 41).

Segundo as Guidelines para ventilação não invasiva e ventilação mecânica para o tratamento de insuficiência respiratória crónica, a VNI de longa duração ou domiciliária na DPOC está indicada quando a os pacientes apresentam insuficiência respiratória crónica e diminuição de qualidade de vida, em associação a pelo menos um dos seguintes critérios(35):

- hipercápnia crónica diurna com  $\text{PaCO}_2 \geq 50\text{mmHg}$ ;
- hipercapnia nocturna com  $\text{PaCO}_2 \geq 55\text{ mmHg}$ ;
- hipercapnia diurna estável com  $\text{PaCO}_2$  entre 46 e 50mmHg e subida da  $\text{PT}_c\text{CO}_2 \geq 10\text{mmHg}$  durante o sono;
- hipercapnia diurna estável com  $\text{PaCO}_2$  entre 46 e 50mmHg e pelo menos 2 exacerbações acompanhadas de acidose respiratória com necessidade de hospitalização nos últimos 12 meses;
- após exacerbação com necessidade de suporte ventilatório de acordo com previsão clínica.

Na Europa, a VNI é utilizada actualmente no tratamento da DPOC estável, sendo prática comum a sua prescrição(44) para o domicílio no período nocturno, de forma a que as actividades de vida diária não sejam interrompidas e, para evitar ou atenuar distúrbios de sono com implicações respiratórias, pois vários estudos defendem que os benefícios clínicos da VNI estão relacionados com uma melhoria na hipoventilação nocturna e padrão de sono(39, 41, 42). Contudo, e de acordo com Díaz et al. (2005), a VNI pode também ser um componente eficaz na reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC com hipercápnia crónica associada, tendo vindo a ser gradualmente mais utilizada nos últimos anos. Na mesma linha de orientação, Dreher et al (2007), defende que a VNI durante o exercício poderá efectivamente ter implicações clinicamente importantes, e poderá inclusivé ser usada em actividades de vida diária em complemento à VNI nocturna, aliviando a dispneia durante o esforço e contribuindo assim para a manutenção dos níveis de actividade física em pacientes mais severos, atendendo sempre à forma como é transportado o material durante o exercício pois, quando mal idealizado, pode traduzir-se em grandes limitações relativamente à adesão à terapia e benefícios clínicos da mesma(25, 26). Segundo este autor, o uso da VNI mostrou ser benéfico durante o exercício em pacientes com DPOC, ainda que com resultados diferentes consoante as estratégias ventilatórias, nomeadamente devido aos diferentes níveis de pressão inspiratórias, como referido anteriormente. Têm também sido utilizados vários modos ventilatórios em vários estudos clínicos, não sendo ainda claro qual o melhor modo de ventilação a utilizar de forma a melhorar a capacidade de exercício em pacientes com DPOC(45, 46).

No entanto, com base na Norma de Orientação Clínica Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACCVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines de 2007(16), a indicação de VNI em exercício apresenta ainda um grau de recomendação fraco, devido às fortes limitações dos estudos por base, e possivelmente por ser ainda desconhecido qual o melhor horário, parâmetros e/ou modos ideais para a sua realização, durante o exercício (39, 47).

Ao longo dos últimos anos, a VNI domiciliária tem sofrido alterações com o desenvolvimento de uma grande variedade de equipamentos e acessórios, continuamente em evolução para melhorar a qualidade e adesão à terapia(48, 49). Esta evolução tem sido muito demarcada nos últimos anos, o que poderá também ter contribuído para uma maior e melhor utilização da VNI ao nível do exercício físico nesta população, através do desenvolvimento de ventiladores mais portáteis, com níveis de IPAPs superiores, bem como melhores possibilidades de monitorização.

Neste sentido, o objectivo desta revisão sistemática é verificar se a utilização de VNI durante o exercício é mais eficaz que exercício sem VNI, em parâmetros como a dispneia, distância percorrida, gasimetria e estado de saúde, em pacientes com DPOC. Em adição, verificar se a evolução das estratégias ventilatórias – VNI de baixa intensidade vs VNI de alta intensidade - e equipamentos disponíveis influenciaram a eficácia da técnica em combinação com exercício, de acordo com os benefícios teóricos que estão na sua base, através da análise de estudos clínicos randomizados com aplicação de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC, nos últimos 10 anos.

## **Capítulo 3 - Metodologia**

---

### 3. Metodologia

---

Com o objectivo de verificar se a utilização de VNI durante o exercício é mais eficaz que exercício sem VNI, em parâmetros como a dispneia, distância percorrida, gasimetria e estado de saúde, em pacientes com DPOC; e analisar se a evolução das estratégias ventilatórias – VNI de baixa intensidade vs VNI de alta intensidade - e equipamentos disponíveis influenciaram a eficácia da técnica em combinação com exercício, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise com o propósito de identificar e analisar a melhor evidência clínica disponível em relação ao tema em estudo.

#### Bases de Dados

Foi realizada uma pesquisa sistematizada de estudos clínicos randomizados (randomized controlled trial - RCT) nas bases de dados MEDLINE, PEDro, Cochrane, Science Direct e B-On, publicados entre 2002 e 2012.

#### Palavras-chave

A pesquisa nas bases de dados referidas anteriormente, foi realizada através das seguintes palavras-chave: “Noninvasive Ventilation”; “BiPAP”; “Pressure Support”; “Exercise”; “Rehabilitation”; “Exercise Training” “COPD”. Os termos foram utilizados em várias combinações e todas elas utilizadas em todas as bases de dados referidas, de forma a maximizar os resultados de pesquisa.

#### Limites de pesquisa

Foram colocados limites na pesquisa nas bases de dados, com os objectivos de identificar apenas Ensaios clínicos randomizados (RCT), publicados no período de 2002 a 2012.

#### Critérios de Selecção

A selecção inicial dos estudos teve por base o título e abstract dos mesmos, e numa fase posterior, a selecção foi realizada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão seguintes.

##### Critérios de Inclusão:

- Ensaios clínicos randomizados
- Estudos publicados e datados de 2002 a 2012;
- Artigos que incluam VNI com ou sem Oxigénio, e Exercício Físico;

- Estudos cuja amostra seja exclusivamente constituída por indivíduos adultos com diagnóstico de DPOC;
- Artigos que avaliem pelo menos dois dos seguintes parâmetros: dispneia, tolerância ao esforço através da distância percorrida no 6MWT, impacto da doença medida através da St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), gases arteriais ou SpO<sub>2</sub>

#### Critérios de Exclusão:

- Artigos sobre programas de intervenção com inclusão de outras terapias para além das mencionadas nos critérios de inclusão;
- Artigos cuja VNI não fosse realizada com dois níveis de pressão;
- Artigos publicados em outras línguas que não Inglês;

Após a inclusão dos estudos clínicos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão referidos, todos os ensaios foram submetidos a um processo de avaliação metodológica, baseado na escala Pedro (Anexo 1). Esta é uma escala de classificação de estudos clínicos que analisa dois aspectos relativos à qualidade do estudo clínico, nomeadamente a validade interna e apresentação de estatística suficiente à interpretação dos dados; não considerando, no entanto, a validade externa ou a magnitude do efeito de tratamento. Para a análise da validade interna, a escala classifica a existência de critérios como a aleatorização dos grupos de estudo, ocultação da distribuição por grupos, comparabilidade inicial entre grupos, factor "cego" em pacientes, terapeutas e avaliadores, análise de intenção de tratamento e adequabilidade de período de follow-up, bem como análise interpretativa (comparações estatísticas, estimativas e medidas de variabilidade), totalizando 10 itens. Embora a presente escala inclua um item adicional, relacionado com a validade externa, este não é contabilizado no *scoring* final, por não reflectir as dimensões de qualidade avaliadas pela escala Pedro, sendo esta a razão de uma pontuação máxima de 10 em 11 itens (Anexo 2). De forma a garantir a correcta aplicação da escala, todos os estudos foram classificados através da base de dados PEDro.

De acordo com a evidência disponível, este é um instrumento de medida válido para a avaliação da qualidade metodológica de estudos clínicos(50) e, no que respeita à confiabilidade, Maher et al(51) demonstraram que os itens da escala foram classificados entre "fair" a "substantial," e a escala total obteve um score ente "fair" a "good".

#### Tratamento estatístico:

Foi utilizada estatística descritiva com recurso a tabelas e representações gráficas adequadas para as variáveis em estudo.

Utilizou-se a meta-análise, com recurso do software “comprehensive meta analysis” versão 2.0, para combinar os resultados dos diferentes estudos na comparação dos grupos VNI e controlo quanto às alterações médias do pré para o pós, em ambos os grupos, relativamente aos parâmetros de dispneia e PaCO<sub>2</sub>, uma vez que para os restantes parâmetros não foi possível recolher informação suficiente e necessária à meta-análise.

## **Capítulo 4 - Resultados**

---

## 4. Resultados

De acordo com a metodologia utilizada, através da pesquisa nas bases de dados indicadas com as palavras chave e limites de pesquisa descritos, foram encontrados 208 estudos randomizados controlados publicados a partir de 2002. Após a verificação dos títulos e abstracts, foram excluídos 192 artigos (estudos repetidos, sem associação entre VNI e Exercício, e ausência de ventilação por dois níveis de pressão), totalizando 16 artigos de possível inclusão no presente estudo. Posteriormente, após a aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão foram excluídos 9 estudos: um por analisar unicamente parâmetros fisiológicos de diafragma (52), um por analisar a influência de VNI noturna na capacidade de exercício dos pacientes (3), um por aplicar VNI diurna mas em repouso e não em associação ao exercício (39), dois por associarem Heliox à VNI durante o exercício (53, 54), um por não ter a amostra exclusivamente constituída por pacientes com DPOC (55), um por não avaliar os parâmetros definidos para análise neste estudo(56), e por fim, dois por não incluírem pelo menos dois dos parâmetros definidos para o presente estudo (57, 58). Assim, após aplicação de todos os critérios de exclusão de estudos, foram incluídos 7 estudos clínicos randomizados nesta revisão sistemática (Figura 4.1).

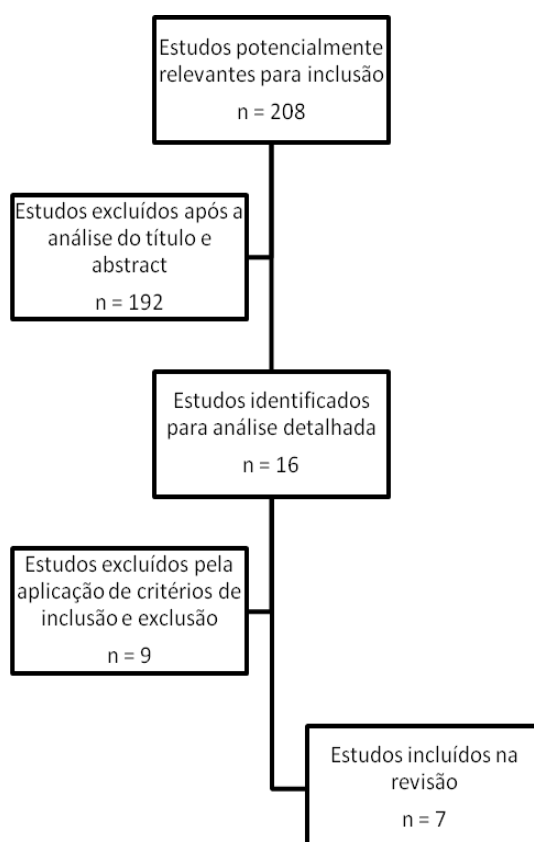


Fig. 4.1 – Fluxograma de selecção dos estudos a incluir na revisão

## 4.1 Qualidade Metodológica dos estudos

Os estudos incluídos na análise foram avaliados no que respeita à sua qualidade metodológica através da escala PEDro, obtendo scores entre 3 e 8 em 10 possíveis. Todos os estudos distribuíram a amostra de forma aleatória mas apenas três estudos o fizeram de forma cega (2, 59, 60). Cinco dos sete estudos apresentavam semelhanças entre grupos no momento inicial (2, 59-62), enquanto que os estudos que não preencheram este critério submeteram o mesmo grupo de pacientes a ambas as intervenções, sendo por isso o grupo de controlo o mesmo que o de intervenção (25, 26). No que respeita ao factor cego, em apenas um dos estudos os sujeitos e avaliadores eram cegos (60). Apenas dois estudos realizaram o *follow up* adequado (2, 25), todos os estudos realizaram comparação adequada entre grupos, e apenas um não obteve *score* no critério de medidas de variabilidade e precisão (61). (Tabela 4.1)

Tabela 4.1 – Avaliação metodológica dos estudos incluídos

Item \ Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Dreher, 2007 (25)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4/10
Dreher, 2009 (26)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3/10
Hawkins, 2002 (59)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	5/10
Bianchi, 2002 (62)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5/10
Van't Hul, 2006 (60)	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	8/10
Toledo, 2007 (61)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3/10
Borghini-Silva, 2010 (2)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7/10

Legenda: 1 – critério de elegibilidade; 2 – Distribuição aleatória; 3 – Distribuição dos sujeitos de forma cega; 4 – semelhança entre grupos inicialmente; 5 – Sujeitos cegos; 6 – Terapeutas cegos; 7 – avaliadores cegos; 8 - *follow-up* adequado; 9 – Análise de intenção de tratamento; 10 – Comparação entre grupos; 11 – Medidas de variabilidade e precisão. Nota: o item critério de elegibilidade não contribui para o *score* final.

## 4.2 Pacientes

Todos os pacientes incluídos nos estudos analisados apresentavam DPOC grave a muito grave. Um dos estudos incluiu pacientes menos severos, com GOLD III mas valores de FEV<sub>1</sub> de 47,7±18,7 para o grupo de VNI e 40,1±12,3 para o grupo controlo (62); três dos sete estudos pacientes também com GOLD III, mas com FEV<sub>1</sub> a variar entre 33 e 41% do predito (2, 60, 61), e três estudos com pacientes mais graves, GOLD IV(25, 26, 59). Assim,

dos 140 pacientes incluídos, 64% apresentavam DPOC grave (GOLD III) e 36% apresentavam DPOC muito grave (GOLD IV). (Fig. 4.1)

Do ponto de vista da gasimetria arterial, todos os estudos referiram que os seus pacientes apresentavam hipoxémia ligeira, com valores de PaO<sub>2</sub> a variar entre 61 e 75 mmHg (Fig 4.2). Apenas dois dos estudos analisados incluíram pacientes com médias de PaCO<sub>2</sub> indicativas de hipercapnia (25, 26), enquanto todos os restantes apresentaram valores médios de PaCO<sub>2</sub> indicativos de normocapnia (2, 59, 60, 62). (Fig 4.2 e Tabela 4.2)

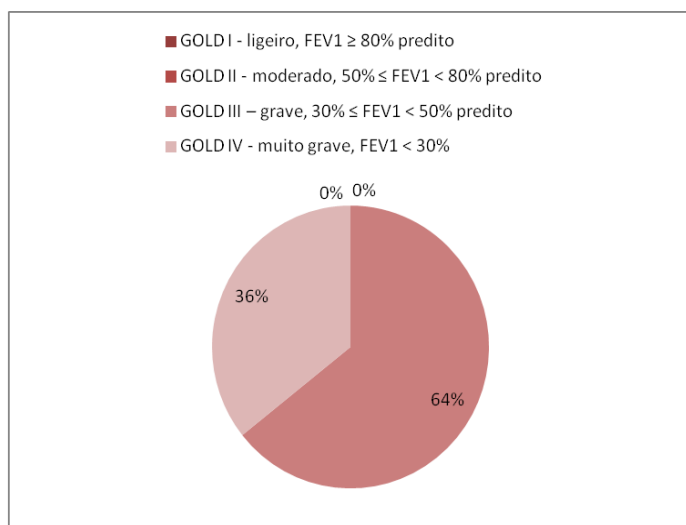


Fig. 4.2 – Caracterização da amostra total dos estudos por gravidade da doença

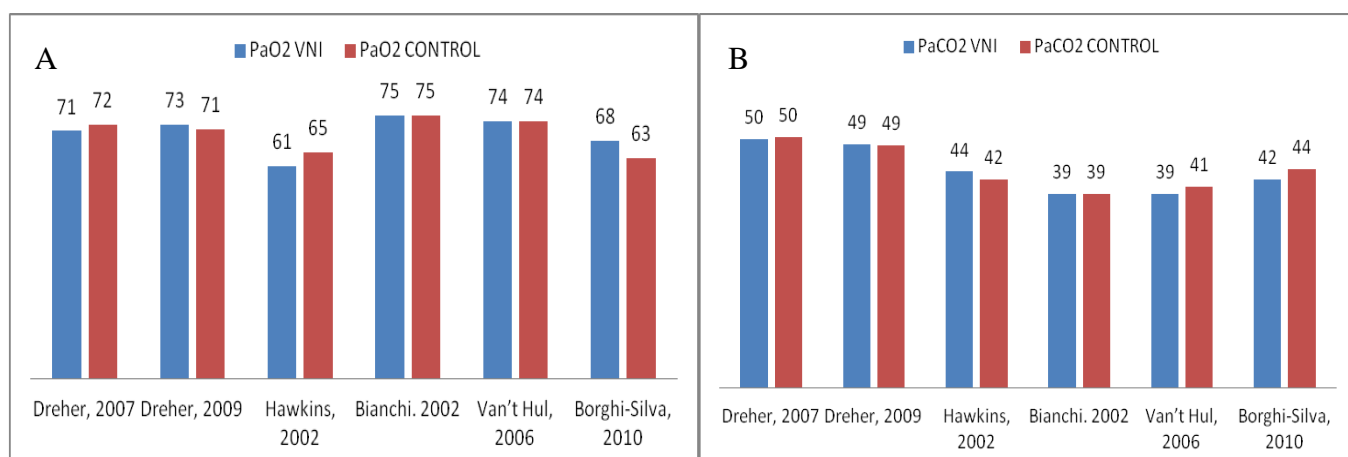


Fig. 4.3 – Gasimetria arterial inicial das amostras, em mmHg:  
A – PaO<sub>2</sub>; B – PaCO<sub>2</sub>

Tabela 4.2 – Caracterização da Amostra dos estudos (média ± desvio padrão)

	N		Idade		IMC		FEV1 (%predito)		PaO2		PaCO2	
	VNI	CONTROL	VNI	CONTROL	VNI	CONTROL	VNI	CONTROL	VNI	CONTROL	VNI	CONTROL
Dreher, 2007(25)	20		65,1±8,7		28,2±8,6		27±7,5		70,7±8,1	72,4±5,6	50,1±7,4	50,4±5,7
Dreher, 2009(26)	11		63±10		28,6±5		26±9		72,6±17,1	71,3±12,4	49±12	48,8±10,8
Hawkins, 2002(59)	10	9	68±9,1	66±6,8	ND	ND	26±7	28±7	60,75±9	64,5±6,75	43,5±6,75	42±5,25
Bianchi, 2002(62)	9	10	63,9±5,7	64±7,9	26,8±18,7	24,8±2,9	47,7±18,7	40,1±12,3	75±8,2	75±8,2	39±4,5	39±3,75
Van't Hul, 2006(60)	14	15	70±5	71±4	24,1±2,9	24,4±3,5	41±10	38±9	73,5±9	73,5±10,5	39±5,25	40,5±6
Toledo, 2007(61)	9	9	66,8±10,6	67,6±8,5	26,4±4,4	27,3±6	33±10	34±8	ND	ND	ND	ND
Borghini-Silva, 2010(2)	12	12	68±9	67±7	24±4	25±3	34±10	33±7	68±8	63±8	42±6	44±6

Legenda: N – Amostra; VNI – Ventilação não invasiva; IMC – Índice de massa corporal; FEV<sub>1</sub> - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono; ND – Não disponível.

Os estudos incluídos nesta revisão utilizaram amostras variáveis entre 18 a 33 indivíduos. Contudo, apenas dois dos sete estudos incluídos não apresentaram *dropouts* (25, 61). Nos estudos com *dropouts*, o número de desistências variou entre 2 pacientes num estudo (2), 8 em dois estudos(26, 60), 10 num estudo (59) e 14 pacientes noutro (62), sendo que na maioria dos estudos as causas de desistência do programa estiveram relacionadas com exacerbações da doença de base ou problemas cardiovasculares durante o programa. Em dois estudos foram reportadas desistências por não adaptação ao programa de exercício(59) ou problemas músculo-esqueléticos(2) e noutros dois estudos foram reportados problemas de não adesão à VNI por desconforto(62) ou mesmo recusa por parte dos pacientes no transporte do material de VNI durante o exercício devido ao excessivo peso do mesmo(26) (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 – Motivos de Drop Out

Estudo	Tipo	VNI	ni	nf	DP	Motivos de Drop Out
Dreher, 2007(25)	RA	Binivel	20	20	0	Todos os pacientes completaram o estudo
Dreher, 2009(26)	RA	Binivel	19	11	8	Os pacientes recusaram os 12MWT com mochila pelo peso elevado (7,3kg ventilador + oxigénio)
Hawkins, 2002(59)	AC	PAV	29	19	10	Exacerbação da doença (n=4); não adesão ao programa de exercício (n=4), hospitalização por motivos não respiratórios (n=2).
Bianchi, 2002(62)	AC	PAV	33	19	14	Grupo NIV: desconforto com VNI (n=5); exacerbação da doença (n=2), HTAsistêmica durante o exercício (n=1); doença coronária inesperada (n=1) Grupo controlo: exacerbação da doença (n=2), HTAsistêmica durante o exercício (n=2), doença coronária inesperada (n=1)
Van't Hul, 2006(60)	AC	IPS	37	29	8	IPS10 (Grupo VNI): aumento de fadiga geral (n=1), exacerbação da doença (n=3) IPS 5 (Grupo control): acidente vascular cerebral (n=1), exacerbação da doença (n=3)
Toledo, 2007(61)	AC	Binivel	18	18	0	Todos os pacientes completaram o estudo
Borghi-Silva, 2010(2)	AC	Binivel	28	24	2	Grupo VNI: exacerbação da doença (n=2) Grupo control: exacerbação da doença (n=1), dor no joelho limitativa ao treino exercício em treadmill (n=1)

Legenda: ni – Amostra inicial; nf – Amostra final; RA – Respostas Agudas ao exercício; AC – Adaptações crónicas ao exercício; AD – Antes e Depois; 12MWT – Prova de 12 minutos de marcha; VNI – Ventilação não invasiva; IPS – Pressão de Suporte; PAV – Ventilação Assistida Proporcional; HTA - hipertensão arterial;

### 4.3 Programas de Exercício e Ventilação Não Invasiva

Quanto ao desenho de estudo, dois dos sete estudos incluídos analisam a influência da VNI em resposta aguda ao exercício (25, 26), e cinco analisam a sua influência em programas de treino de exercício, ou seja, em termos de adaptações ao exercício (2, 59-62). Desta forma, os dois estudos iniciais analisam os efeitos fisiológicos agudos da aplicação de VNI durante o exercício e os cinco restantes analisam o seu impacto no que respeita aos efeitos fisiológicos crónicos ou adaptações. (Tabela 4.4)

Tabela 4.4 – Desenho de Estudo

Estudo	Tipo	ni	nf	Avaliações	Duração	Desenho	VNI	Outcomes avaliados
Dreher, 2007(25)	RA	20	20	AD 6MWT	6 min	6MWT + O <sub>2</sub> vs 6MWT + dose dupla O <sub>2</sub> vs 6MWT + VNI + O <sub>2</sub>	Binível	Dispneia, DP, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub>
Dreher, 2009(26)	RA	19	11	AD 12MWT*	12 min	12MWT + O <sub>2</sub> Vs 12MWT + VNI	Binível	Dispneia*, DP*, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> *
Hawkins, 2002(59)	RC	29	19	AD programa	6 sem	PE vs PE + VNI	PAV	Dispneia, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub>
Bianchi, 2002(62)	RC	33	19	AD programa	6 sem	PE vs PE + VNI	PAV	Dispneia, DP, SGRQ
Van't Hul, 2006(60)	RC	29	29	AD programa	8 sem	PE + VNI (PS5) vs PE + VNI (PS10)	IPS	DP, SGRQ, SpO <sub>2</sub>
Toledo, 2007(61)	RC	18	18	AD programa	12 sem	PE vs PE + VNI	Binível	Dispneia, DP, SpO <sub>2</sub>
Borghini-Silva, 2010(2)	RC	28	24	AD programa	6 sem	PE + O <sub>2</sub> vs PE + VNI	Binível	Dispneia, DP, SGRQ, SpO <sub>2</sub>

Legenda: ni – Amostra inicial; nf – Amostra final; RA – Respostas agudas ao exercício; RC – Respostas crónicas ao exercício ou adaptações; AD – Antes e Depois; min – minutos; sem – semanas; 6MWT – Prova de 6 minutos de marcha; 12MWT – Prova de 12 minutos de marcha; O<sub>2</sub> – Oxigénio; PE – Programa de exercício; VNI – Ventilação não invasiva; IPS – Pressão de Suporte; PAV – Ventilação Assistida Proporcional; DP – distância percorrida; SpO<sub>2</sub> – Saturação periférica; PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de oxigénio; PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono; SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire.

\*Dados recolhidos ao final de 6 minutos de marcha.

No que respeita ao tipo de exercício utilizado, nos dois estudos com análise da resposta aguda foram realizadas provas de marcha, sendo a duração do exercício o mesmo tempo de duração da prova, ou seja, 6 a 12 minutos de marcha respectivamente, reflectindo assim o impacto da VNI em actividades de vida diária, como é o caso da marcha(25, 26). Nos estudos referentes às respostas crónicas ou adaptações, a duração dos programas de exercício variou entre 6 a 12 semanas, com 3 sessões semanais de duração variável nunca inferior a 30 minutos, e com intensidades entre 50 a 70% do esforço máximo avaliado por teste de resposta cardiopulmonar (2, 59-62). (Tabela 4.5)

Tabela 4.5 – Programa de Exercício

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de Exercício</b>
Dreher, 2007(25)	Prova de 6MWT
Dreher, 2009(26)	Prova de 12MWT
Hawkins, 2002(59)	Duração: 6 semanas Frequência: 30 minutos, 3 vezes por semana Tipo: cicloergometro Intensidade: 70% do esforço máximo do teste incremental de exercício
Bianchi, 2002(62)	Duração: 6 semanas Frequência: 3 horas, 3 vezes por semana Tipo: Treino de força, treino de endurance em cicloergometro, educação ao paciente e família Intensidade: Endurance a 50-70% da carga máxima teste incremental de exercício
Van't Hul, 2006(60)	Duração: 8 semanas Frequência: 45 minutos, 3 vezes por semana Tipo: cicloergometro Intensidade: >65% do esforço máximo
Toledo,2007(61)	Duração: 12 semanas Frequência: 30 minutos, 3 vezes por semana Tipo: passadeira rolante Intensidade: 70% da velocidade máxima do teste físico cardiopulmonar
Borgh-Silva, 2010(2)	Duração: 6 semanas Frequência: 1 hora , 3 vezes por semana Tipo: passadeira rolante Intensidade: 70% da velocidade máxima do teste incremental de exercício

Em termos de ventilação não invasiva, foram utilizadas 3 técnicas de ventilação, mas todas elas em modos de pressão: binível (BiPAP), pressão de suporte (IPS), e ventilação assistida proporcional (PAV). Dois dos estudos mais antigos, referentes a 2002, utilizam o modo PAV em programas de treino de exercício(59, 62). Posteriormente surgiu um estudo com a aplicação de IPS em programa de treino de exercício, publicado em 2006(60). A partir de 2007 todos os estudos incluídos utilizam BiPAP, tanto em programa de treino de exercício(2, 61) como em momento de exercício isolado(25, 26). Destes, dois estudos

utilizaram ventilação de baixa intensidade, com pressões inspiratórias iguais ou inferiores a 15cmH<sub>2</sub>O (2, 61), e dois estudos utilizaram ventilação de alta intensidade, com pressões inspiratórias superiores a 20cmH<sub>2</sub>O (25, 26). No que respeita ao material de VNI, foram utilizados seis ventiladores distintos: um ventilador de unidade de cuidados intensivos (UCI)(60), e quatro ventiladores específicos de VNI, dos quais dois ventiladores suportes de vida(25), dois BiPAPs domiciliários (2, 25, 26, 61) e um BiPAP hospitalar(59, 62) (tabela 4.6).

Tabela 4.6 – Ventilação Não Invasiva

Estudo	Modo	Parâmetros	Máscara	Ventilador
Dreher, 2007(25)	Binível	IPAP: 28,9±4,4 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4,3±0,8 cmH <sub>2</sub> O	11 Nasais (Profile light, Resironics) 8 Faciais (Mirage full face, ResMed)	Legendair, Breas PV403, Breas Vivo 40
Dreher, 2009(26)	Binível	FR: 19,8±1,8 cpm IPAP: 29±4 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4±1 cmH <sub>2</sub> O	9 Nasais (NI) 10 Faciais (NI)	Vivo 40
Hawkins, 2002(59)	PAV	FR: 19±2 cpm VA: 12,7±1,5 cmH <sub>2</sub> O/l FA: 3,6±0,7 cmH <sub>2</sub> O/l/s EPAP: 2 cmH <sub>2</sub> O	10 Faciais (SM, Resironics)	BiPAP Vision, Resironics
Bianchi, 2002(62)	PAV	VA: 6,6±2,2 cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> FA: 3,5±1,6 cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s EPAP: 2 cmH <sub>2</sub> O	13 Nasais (SM, Resironics) 5 Faciais (SM, Resironics)	BiPAP Vision, Resironics
Van't Hul, 2006(60)	IPS	Pscontrol: 5 cmH <sub>2</sub> O PSVNI: 10 cmH <sub>2</sub> O	29 Peças bucais com Clip de nariz	Raphael, Hamilton
Toledo, 2007(61)	Binível	IPAP: 10 a 15 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4 a 6 cmH <sub>2</sub> O	9 Nasais (NI)	BiPAP S, Resironics
Borghi-Silva, 2010(2)	Binível	IPAP: 12±1 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4±2 cmH <sub>2</sub> O	12 Nasais (NI) 2 Faciais (NI)	BiPAP S, Resironics

Legenda: NI – Não Identificada; SM – Sem Modelo; IPAP – pressão positiva inspiratória; EPAP – pressão positiva expiratória; FR – frequência respiratória; PS – pressão de suporte; VA – volume assistido; FA – fluxo assistido; IPS – Pressão de Suporte; PAV – Ventilação Assistida Proporcional;

Destes ventiladores, apenas os biníveis domiciliários e hospitalar utilizam um circuito de sistema aberto, enquanto que nos restantes ventiladores o circuito fechado com válvula exalatória integrada ou circuito duplo. Em termos de interfaces, foram utilizadas máscaras nasais, faciais e peças bucais, sendo que em três dos sete estudos não houve selecção do interface por parte do paciente(59-61). De todos os pacientes incluídos, 54 utilizaram máscara nasal, 35 máscaras faciais e 29 peças bucais, havendo uma clara opção por interfaces mais pequenos, menos obstrusivos a nível facial (máscara nasal e peça bucal) e com menor espaço morto. (Tabela 4.6)

## 4.4 Variáveis

Para este estudo, as variáveis selecionados foram a gasimetria arterial e/ou SpO<sub>2</sub>, a dispneia, tolerância ao esforço através da distância percorrida nos 6MWT e o impacto da doença medida através da SGRQ.

### 4.4.1 Gases Arteriais e SpO<sub>2</sub>

Relativamente aos gases arteriais, dois estudos demonstraram aumentos da PaO<sub>2</sub> no grupo de VNI contrariamente a diminuição da PaO<sub>2</sub> no grupo control(25, 26). Destes, um estudo revelou a manutenção dos níveis de PaCO<sub>2</sub>(25), enquanto que no outro foram verificados aumentos dos níveis de PaCO<sub>2</sub>(26); à semelhança do grupo control em ambos os estudos.

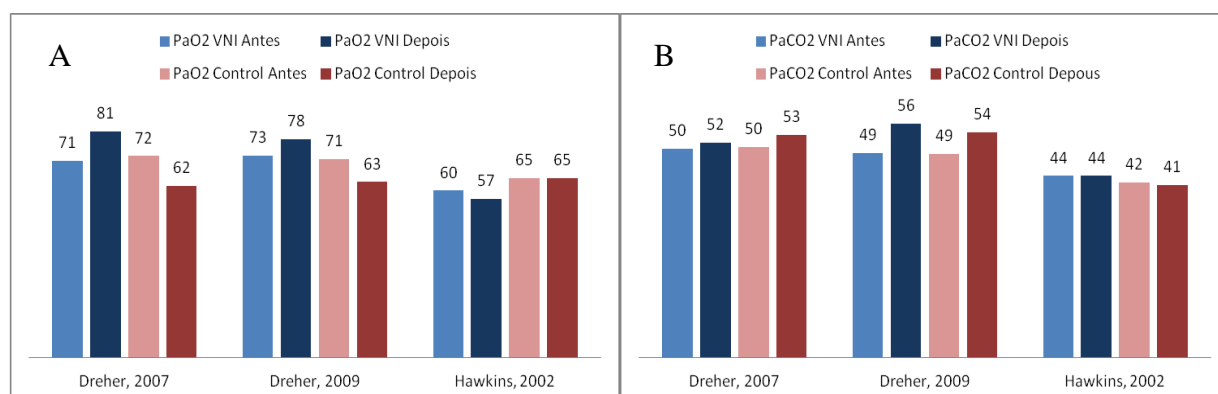


Fig. 4.4 – Gasimetria arterial das amostras, em mmHg:  
A – PaO<sub>2</sub> antes e depois do programa, para grupos VNI e control;  
B – PaCO<sub>2</sub> antes e depois do programa, para grupos VNI e control;

Um terceiro estudo, cuja gasimetria foi analisada, não revelou diferenças estatisticamente significativas. Contudo, verificou-se uma tendência contraditória aos primeiros estudos, com ligeira diminuição da PaO<sub>2</sub> no grupo VNI e manutenção deste parâmetro no grupo control, enquanto que os parâmetros de PaCO<sub>2</sub> se mantiveram também sem alterações em ambos os grupos de estudo(59). (Fig. 4.4)

Através dos dados disponibilizados pelos investigadores foi possível a realização de meta-análise. Com base nos resultados obtidos para os dados de PaCO<sub>2</sub>, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos, entre o antes e o depois. Apenas num dos três estudos incluídos na meta-análise foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, havendo um maior aumento da PaCO<sub>2</sub> no grupo VNI, apesar de não ser estatisticamente significativo. Assim, no conjunto dos três estudos, pode

concluir-se que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas alterações da PaCO<sub>2</sub> entre os dois grupos em estudo. (Fig. 4.5)

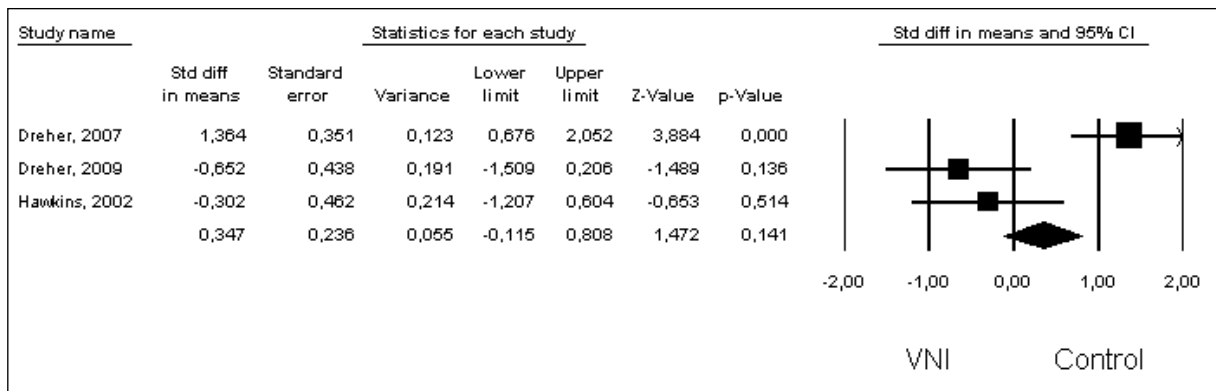


Fig. 4.5 – PaCO<sub>2</sub> nos diferentes estudos  
VNI – Grupo de Ventilação Não Invasiva  
Control – Grupo Controlo

No que concerne aos valores de oximetria periférica, quatro dos sete estudos analisaram este parâmetro. Apenas um destes quatro estudos demonstrou aumento dos níveis de oximetria tanto no grupo de VNI como no grupo control(61), e os 2 restantes não apresentaram alterações nestes valores em ambos os grupos de acordo com os programas de intervenção definidos(2, 60). Através dos dados disponibilizados pelo investigador e não directamente a partir do estudo publicado, foram incluídos valores de SpO<sub>2</sub> referente ao estudo de Hawkins(59), cujos resultados indicam uma diminuição da SpO<sub>2</sub> no final do exercício, para ambos os grupos em estudo, não havendo diferenças estatisticamente significativas. (Fig. 4.6 e Tabela 4.7)

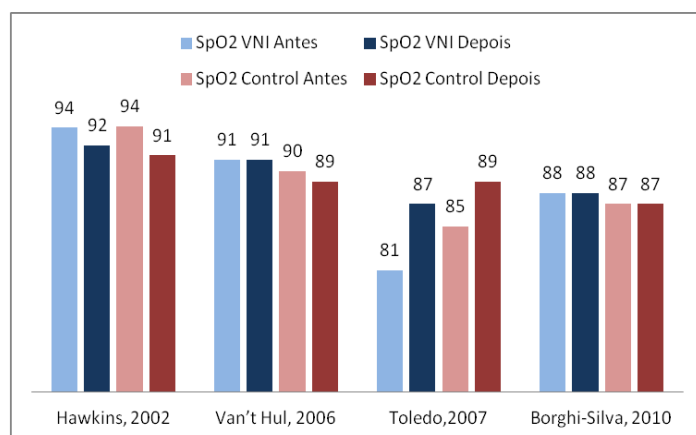


Figura 4.6 – SpO<sub>2</sub> antes e depois do programa para grupos VNI e control

## 4.4.2 Dispneia

Relativamente à dispneia, novamente seis dos sete estudos incluídos realizaram a sua análise, dos quais dois em termos de respostas agudas ao exercício e outros quatro em relação a respostas crónicas ou adaptações ao exercício. Nos estudos com análise das respostas agudas ao exercício foi verificado um aumento da dispneia em ambos os grupos (25, 26), sendo que em um destes estudos o agravamento da dispneia foi menos acentuado no grupo de VNI(25). Nos estudos relativos a respostas crónicas ao exercício, através de programas de treino de exercício, foi verificada uma diminuição dos valores de dispneia também em ambos os grupos (2, 59, 61, 62), mais favorável ao grupo VNI em dois destes estudos (2, 61). (Tabela 4.7)

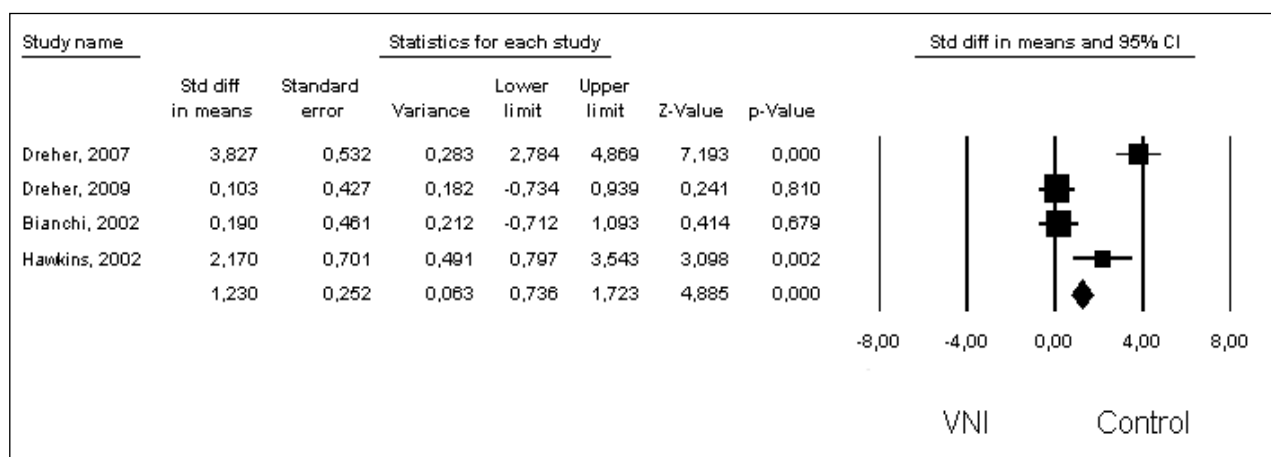


Fig. 4.7 – Dispneia nos diferentes estudos  
VNI – Grupo Ventilação Não invasiva Control – Grupo Control

Apenas quatro dos seis estudos possibilitaram a realização de meta-análise, cujos resultados, demonstram diferenças estatisticamente significativas entre a VNI e controlo ( $p < 0.01$ ), verificando-se assim um maior aumento da dispneia no grupo de controlo. No conjunto dos estudos, verifica-se o agravamento significativo da dispneia no grupo que não usou VNI. (Fig. 4.7)

### 4.4.3 Distância Percorrida

No que concerne à distância percorrida, apenas um dos estudos não avaliou este parâmetro. Dos seis estudos, cinco verificaram melhorias na distância percorrida em ambos os grupos, dos quais quatro com resultados estatisticamente significativos favoráveis ao grupo VNI(2, 25, 60, 61) e três com diferenças clinicamente significativas, ou seja, aumento de 25 metros na distância percorrida, segundo Holand 2010 (2, 25, 60, 63). O estudo que foi favorável ao grupo controlo, não apresentou diferenças estatisticamente significativas(62). No que respeita aos seis estudos com análise da distância percorrida, só estão representados gráficamente cinco, pois no estudo de Toledo e colaboradores(61) os valores estão apenas representados gráficamente e não referidos de forma numérica, pelo que se torna impossível a sua integração nas representações gráficas do presente estudo.

Por fim, um único estudo, verificou a diminuição da distância percorrida no grupo VNI e aumento do mesmo parâmetro no grupo controlo(26). Este dado foi justificado pelo elevado peso do ventilador e oxigénio que os pacientes no grupo VNI carregaram durante o exercício. (Fig. 4.8 e Tabela 4.7)

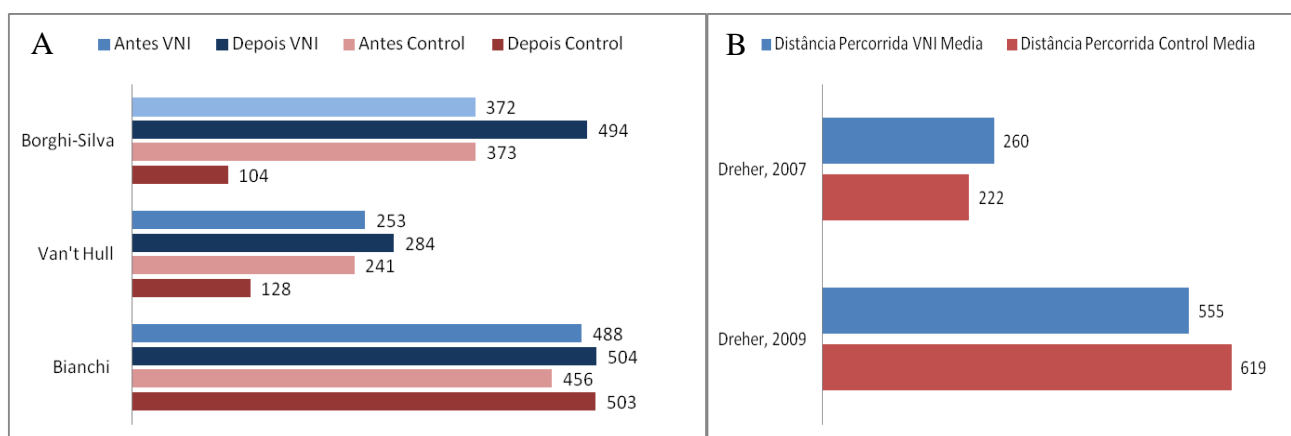


Fig. 4.8 – Distância percorrida antes e depois do programa, para grupos VNI e controlo  
A – Estudos de resposta crónica ao exercício  
B – Estudos de resposta aguda ao exercício

#### 4.4.4 Impacto da Doença

Apenas três dos sete estudos avaliaram o impacto da doença, medido através da SGRQ, e destes apenas um verificou uma diminuição estatisticamente significativa no *score* total do questionário, traduzindo-se em melhorias no estado de saúde destes pacientes(2). Os dois restantes estudos(60, 62) não verificaram melhorias estatisticamente significativas, no entanto alguns pacientes no estudo de Bianchi(62) e o grupo de VNI do estudo de Van't Hul(60) demonstraram alteração do *score* total em mais de 4 pontos, sendo esta alteração classificada como clinicamente significativa(64). (Fig. 4.9 e Tabela 4.7)

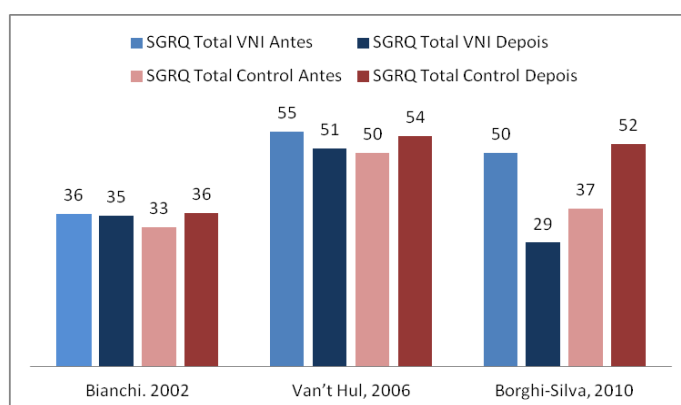


Fig. 4.9 – Impacto da doença medida pela SGRQ antes e depois do programa, para grupos VNI e control

Tabela 4.7 – Resultados

Estudo	Tipo	VNI	Resultados por variável	Conclusões
Dreher, 2007	RA	Binível	VNI: ↑PaO <sub>2</sub> ; ≈PaCO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ↑Dispneia <sup>Δ</sup> Control: ↓PaO <sub>2</sub> ; ↑PaCO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ↑Dispneia <sup>Δ</sup>	A VNI de alta intensidade pode ser administrada em pacientes DPOC durante a marcha, com os mesmos parâmetros utilizados em repouso, com impacto positivo na oxigenação, dispneia e distância percorrida. A VNI durante a marcha previne a hipoxia em esforço e pode desempenhar um papel importante em cuidados paliativos.
Dreher, 2009	RA	Binível	VNI: ↑PaO <sub>2</sub> ; ↑PaCO <sub>2</sub> ; ↓6MWT; ↑Dispneia Control: ↓PaO <sub>2</sub> ; ↑PaCO <sub>2</sub> ; ↑6MWT; ↑Dispneia	Apenas a VNI+O <sub>2</sub> (e não O <sub>2</sub> individualmente) preserva a oxigenação durante a marcha em pacientes com DPOC Severa. Contudo, não houveram melhorias na dispneia e distancia percorrida pelo elevado peso do material transportado em mochila.
Hawkins, 2002(59)	AC	PAV	VNI: ↓PaO <sub>2</sub> ; ≈PaCO <sub>2</sub> ; ↓Dispneia; SpO <sub>2</sub> ↓ Control: ≈PaO <sub>2</sub> ; ≈PaCO <sub>2</sub> ; ↓Dispneia; SpO <sub>2</sub> ↓	A NIV por PAV permitiu uma maior intensidade de treino em pacientes com DPOC severa, promovendo melhorias na capacidade máxima de exercício e verdadeiras adaptações fisiológicas.
Bianchi, 2002(62)	AC	PAV	VNI: ↑6MWT <sup>E</sup> ; ↓Dispneia; ≈SGRQ Control: ↑6MWT <sup>E</sup> ; ↓Dispneia; ≈SGRQ	Com a utilização desta modalidade em pacientes com DPOC, neste estudo, a VNI não foi bem tolerada e não adicionou benefícios fisiológicos adicionais comparativamente com exercício sem ventilação.
Van't Hul, 2006(60)	AC	IPS	VNI: ≈SpO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ≈SGRQ Control: ≈SpO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ≈SGRQ	O treino de exercício com PS mais elevada (10cmH <sub>2</sub> O) resultou em diferenças estatisticamente significativas na performance de exercício comparativamente aos resultados obtidos com pressões inferiores, em pacientes com DPOC com limitação ventilatória ao exercício. IPS de 10cmH <sub>2</sub> O pode ser considerada como complemento durante o treino de exercício de alta intensidade.
Toledo, 2007(61)	AC	Binível	VNI: ↑SpO <sub>2</sub> <sup>Δ</sup> ; ↑6MWT; ↓Dispneia <sup>Δ</sup> Control: ↑SpO <sub>2</sub> <sup>Δ</sup> ; ↑6MWT; ↓Dispneia <sup>Δ</sup>	VNI associada ao treino de exercício melhorou a capacidade oxidativa muscular e pode ser uma terapia complementar para a reabilitação física em pacientes com DPOC.
Borghi-Silva, 2010(2)	AC	Binível	VNI: ≈SpO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ↓Dispneia <sup>Δ</sup> ; ↓SGRQ Control: ≈SpO <sub>2</sub> ; ↑6MWT <sup>Δ</sup> ; ↓Dispneia <sup>Δ</sup> ; ↓SGRQ	A VNI individualmente é melhor que O <sub>2</sub> suplementar na promoção de adaptações fisiológicas positivas ao exercício físico em pacientes com DPOC.

Legenda: RA – Respostas Agudas ao exercício; AC – Adaptações crônicas ao exercício; VNI – Ventilação não invasiva; IPS – Pressão de Suporte; PAV – Ventilação Assistida Proporcional; SpO<sub>2</sub> – Saturação Periférica; PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de Oxigênio; PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono; SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire; \*as medidas foram recolhidas ao final de 6 minutos de prova; <sup>Δ</sup>Resultados mais favoráveis ao grupo VNI; <sup>E</sup>Resultados mais favoráveis ao grupo control; ≈ Sem alterações

## **Capítulo 5 - Discussão**

---

## 5. Discussão

---

Devido à inexistência de consenso quanto à utilização de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC, este estudo objetivou a realização de uma meta-análise. Contudo, a sua realização ficou comprometida pela dificuldade no acesso a informação e comunicações com os diversos investigadores com o propósito de recolha de todos os dados de estudo necessários às estratégias estatísticas essenciais. Nesse sentido, levou-se a cabo uma revisão sistemática com meta-análise para os estudos e variáveis cuja totalidade de informação foi de possível recolha.

### 5.1 Qualidade Metodológica

Em termos da qualidade metodológica dos estudos incluídos, foi utilizada a escala PEDro, cujos resultados traduzem alguma variabilidade metodológica. Apenas três dos estudos incluídos apresentaram valores inferiores a 5/10, enquanto que todos os restantes apresentaram valores iguais ou superiores. Todos os estudos referiram inclusão de amostras pequenas ( $\leq 33$  indivíduos), limitando logo à partida a capacidade de obter diferenças em pequenas alterações fisiológicas, e realizar conclusões sólidas. Em adição, apenas dois dos estudos apresentaram manutenção do tamanho da amostra no decorrer do estudo(25, 26), enquanto que todos os restantes apresentaram *dropouts*, limitando de forma mais significativa a obtenção de diferenças estatisticamente significativas. Dos 184 pacientes incluídos na totalidade dos estudos, 42 desistiram por causas variadas, mas geralmente relacionadas com exacerbações da doença de base ou problemas cardiovasculares durante o programa, sendo que apenas 12 desistiram ou por desconforto com VNI (5 pacientes)(62) ou por recusarem transportar o ventilador e oxigênio em mochila com peso de 7,3kg (8pacientes)(26).

Ainda no que respeita aos pacientes incluídos, de acordo com a escala PEDro, cinco dos sete estudos preenchem o critério de semelhança entre grupos inicialmente, enquanto que os dois estudos que não preencheram este critério foram os estudos de Dreher, et al(25, 26) cujos pacientes eram submetidos a ambas as intervenções, sendo por isso, simultaneamente grupo de controlo e grupo de intervenção, pelo que a semelhança de grupos inicialmente é assegurada.

Outro ponto criticado pela maioria dos autores foi a impossibilidade de que pacientes e investigadores fossem cegos à intervenção. Apenas um dos estudos conseguiu que os pacientes e investigadores fossem cegos à intervenção, sendo que apenas os terapeutas

responsáveis pela implementação do programa de exercício eram conhecedores de toda a intervenção(60). Neste desenho, todos os pacientes utilizavam o mesmo material, excepto as pressões de ventilação, que eram diferentes, pelo que não tinham conhecimento caso não lhes fosse comunicado, tal como planeado pelos investigadores. Ainda assim, noutros estudos este factor cego aos pacientes não foi implementado pois além de difícil, a utilização de VNI placebo pode até oferecer maior limitação aos resultados, por poder levar a maior esforço ventilatório(59, 62).

## 5.2 Pacientes

No que respeita aos pacientes dos sete estudos incluídos, todos apresentavam DPOC grave a muito grave e, por esse motivo, pacientes com maiores limitações à actividade física por dispneia e descondicionamento, uma vez que nenhum dos pacientes teria realizado programa de actividade física nos meses anteriores à realização do estudo. De acordo com os resultados descritos, a maioria dos estudos demonstraram superioridade nos grupos de VNI à excepção do estudo realizado por Bianchi(62), no qual os pacientes eram os menos severos comparativamente com os restantes estudos ( $FEV_1$  de  $47,7 \pm 18,7$  no grupo VNI e  $40,1 \pm 12,3$  no grupo control).

Seis dos sete estudos referiram que os seus pacientes apresentavam hipoxémia ligeira, no entanto nos desenhos utilizados nem todos os grupos de VNI realizaram VNI em simultâneo com  $O_2$ (2) ou referiram a sua utilização(60, 62), enquanto que outros forneceram oxigénio apenas aos pacientes que necessitavam(59) ou associaram sempre oxigénio à VNI(25, 26). O estudo de Toledo(61) não apresenta os valores de gasimetria inicial, nem refere se a utilização de VNI foi realizada com oxigénio suplementar ou não. Assim, a falta de metodologia semelhante na administração de Oxigénio durante os diferentes programas de exercício dificulta as conclusões.

Apenas dois dos estudos analisados incluíram pacientes com médias de  $PaCO_2$  indicativas de hipercapnia(25, 26), enquanto todos os restantes que avaliaram este parâmetro apresentaram valores médios indicativos de normocapnia. Assim, ainda que a VNI possa sempre oferecer um apoio à musculatura ventilatória, embora não seja demarcada a insuficiência respiratória global pela retenção de  $CO_2$ , os resultados podem ter sido comprometidos pelo grupo de pacientes incluído não corresponder na integra ao grupo de pacientes que se acredita beneficiar de VNI em DPOC crónica, definidas pelas guidelines actuais para VNI no tratamento da falência respiratória crónica(35, 65).

### 5.3 Programas de exercício e VNI

No que respeita ao tipo de exercício utilizado, dois dos estudos realizaram uma prova de marcha no sentido de analisar o impacto da VNI em actividades relacionáveis com actividades de vida diária, interpretando o benefício desta técnica em exercício e pequenos esforços comuns; enquanto que outros quatro estudos utilizaram programas de exercício com durações entre as 6 e 12 semanas. Todos estes programas estiveram de acordo com as guidelines actuais, não só pela duração do programa de exercício mas também na realização de sessões semanais (3 vezes por semana), com duração nunca inferior a 30 minutos e com intensidades de treino entre os 50 e 70% do esforço máximo a partir do teste incremental de exercício(12, 16). Desta forma, e de acordo com o que tem vindo a ser demonstrado em inúmera literatura(12, 16, 20, 21, 23, 66), estes programas de exercício ofereceram benefícios aos pacientes, melhorando vários parâmetros em análise nos diferentes estudos, nomeadamente diminuição da dispneia(2, 59, 61, 62) e aumento da distância percorrida(2, 25, 60, 61), o que se acredita estar associado a uma melhoria da qualidade de vida destes pacientes(64).

Em termos da associação da VNI ao exercício, os dois tipos de estudos integrados nesta revisão tiveram protocolos distintos no que respeita ao transporte do material. Nos estudos de prova de marcha (cujo objectivo seria analisar os efeitos agudos do exercício), os pacientes transportaram o ventilador e oxigénio (quando necessário). No estudo inicial, em 2007(25), o material foi transportado num andarilho, o que não se traduziu em grande esforço adicional para o paciente, uma vez que apenas teria de o empurrar, podendo inclusivé apoiar-se e beneficiar de um maior apoio durante a prova de marcha. Mais tarde, o mesmo grupo de investigadores realizou um estudo com desenho semelhante, no entanto o material foi transportado com mochilas, sendo esta estratégia pensada para uma maior mobilidade e reprodutibilidade nas actividades de vida diária; contudo, não foi bem sucedida pelo acrescido peso e conseqüente esforço adicional por parte dos pacientes(26). Este esforço, levou a que alguns pacientes desistissem do programa de estudo, e os restantes apresentassem maiores limitações por dispneia e menores distâncias percorridas, ainda que sem qualquer prejuízo em termos de oxigenação ( $PaO_2$  e  $SpO_2$ )(26). Embora o peso do material transportado fosse significativo, 7.3kg com ventilador e oxigénio, o ventilador transportado era um equipamento com bateria interna e um dos mais leves disponíveis em mercado nesta data (Vivo 40, Breas). Actualmente, alguns ventiladores com bateria interna já apresentam peso inferior, bem como alguns concentradores de oxigénio portáteis, o que poderia potenciar uma maior mobilidade e capacidade de tolerância por parte dos pacientes, ainda que a forma de transporte ideal para o material de VNI fosse um sistema de

trolley/andarilho(25), permitindo maior adaptabilidade as actividades de vida diária destes pacientes.

Nos estudos relativos às adaptações crónicas ao exercício, os programas de treino tiveram lugar ou em cicloergometro ou em passadeira rolante, pelo que o ventilador e oxigénio não teriam de ser transportados pelos pacientes, não havendo desta forma qualquer limitação além do possível desconforto à VNI. Assim sendo, e em programas deste género, não há necessidade de considerar o aspecto móvel dos equipamentos, mas sim parâmetros como os modos disponíveis e características técnicas que permitam uma melhor e maior programação em termos de parâmetros de sincronia e conforto entre o paciente e ventilador. Neste sentido, à excepção de um estudo em que foi utilizado um ventilador de UCI(60), com utilização de circuito duplo, foram utilizados equipamentos binível (hospitalares e domiciliários) que conferem um maior conforto ao paciente em termos de ventilação pressumétrica(33). Ou seja, se um dos principais factores que diminuem a tolerância à VNI é a presença de fugas que, por sua vez são responsáveis pela má performance de algumas funções do ventilador, potenciando a assincronia e risco de falência da VNI, é importante salientar a capacidade de compensação de fugas destes equipamentos(28, 67). Assim, os equipamentos mais recentes e desenhados para ventilação domiciliária (biníveis) são construídos para compensar fugas de forma adequada, mantendo a sensibilidade de triggers e ventilação(28, 67). Por outro lado, os ventiladores de Cuidados Intensivos (UCI) foram construídos para ventilar invasivamente (sistema fechado) e, embora criados módulos para VNI, com capacidade de compensação de fugas, esta não é tão boa como nos equipamentos domiciliários e por isso, menos confortáveis na presença de fugas, que são parte integrante da VNI (28, 65). Em adição, aquando da utilização de oxigénio, os diferentes ventiladores têm diferentes formas de conectar o oxigénio e controlo da  $FiO_2$ , podendo esta variar consoante o ponto de administração de  $O_2$ , pressões ventilatórias e volumes do paciente, pelo que não é possível referir com exatidão quais as  $FiO_2$  às quais os pacientes foram submetidos durante os programas de exercício(25, 68, 69).

No entanto, e embora nos estudos de programas de treino de exercício não houvesse a problemática do transporte do equipamento, verificou-se também um elevado número de *dropouts*, alguns dos quais por desconforto com VNI. Neste sentido, poderemos considerar que para uma boa tolerância e eficácia da VNI terá de haver também uma boa sincronização entre paciente e ventilador em resposta à actividade muscular do paciente(70). O estudo com maior número de *dropouts*, realizado por Bianchi(62), utilizou o equipamento Bipap Vision, Respironics (em modo PAV), cujos *brech tests*<sup>1</sup> demonstraram

---

<sup>1</sup> Testes realizados em simuladores levados a cabo para verificar características técnicas dos ventiladores, levados a cabo por empresas fabricantes ou investigadores independentes.

ser um equipamento com pouco *delay*<sup>2</sup> em termos de resposta a triggers inspiratórios e expiratórios, logo mais rápidos em resposta ao paciente e por isso mais confortáveis(70). No entanto, ainda que o ventilador possa ser uma mais valia do ponto de vista técnico, o modo ventilatório utilizado pode condicionar o conforto e sincronia do paciente com o ventilador. De acordo com o autor, este elevado número de *dropouts* prendeu-se com possíveis complicações da programação do modo PAV (e não limitações do próprio ventilador), em que ao requerer medições da mecânica respiratória do paciente de forma a seleccionar os parâmetros adequados, se torna de difícil utilização na prática clínica(62). Dessa forma, e pela seleção dos parâmetros ter sido realizada com base no conforto do paciente em situação de repouso, é admitido que deverá ser considerada a possibilidade de que em alguns pacientes a parametrização não fosse a adequada e, por isso, fosse difícil a tolerância da VNI por parte dos pacientes(62). Ainda assim, este modo demonstrou noutros estudos efeitos positivos, bem como maior conforto pela capacidade de ajustar a amplitude de suporte de acordo com o esforço ventilatório do doente durante o exercício(59). Desta forma, outro motivo possível para o insucesso da VNI neste estudo poderá também estar relacionado com facto de que os pacientes incluídos no estudo não apresentarem hipercapnia (39+/-4,5mmHg no grupo de PAV e 39+/-3.7mmHg no grupo control) e serem pacientes com menor severidade de doença em comparação com outros estudos, embora todos os pacientes incluídos tenham terminado o teste incremental de exercício por dispneia e não fadiga muscular, tendo sido por isso considerados bons candidatos à VNI durante o exercício(62).

Ainda no que concerne aos parâmetros de VNI, diferentes modalidades foram utilizadas com sucesso na melhoria da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC, desde o CPAP, IPS e PAV com ou sem pressão positiva expiratória(47, 71-77). Contudo, foram e podem ser utilizadas diferentes intensidades de pressão. De acordo com os estudos incluídos, foram verificados resultados positivos em diferenciais de pressão mais elevado, como por exemplo no estudo de Van'tHull(60), cuja comparação entre un nível de pressão de suporte de 5cmH<sub>2</sub>O e 10cmH<sub>2</sub>O se traduziu em resultados mais favoráveis à pressão mais elevada. Por outro lado, nos estudos levados a cabo por Dreher(25, 26) a utilização de pressões inspiratórias mais elevadas, bem como frequências respiratórias elevadas, revelou resultados significativamente positivos, estando de acordo com a sugestão de que pressões de suporte mais elevadas estão relacionadas com melhores resultados na capacidade de exercício e oxigenação (25, 58, 60). Em adição, embora se tenha vindo a discutir a utilização de pressões elevadas devido ao desconforto, estudos clínicos realizados nesta população demonstraram que não só pressões mais elevadas em DPOC são mais bem toleradas pelos

---

<sup>2</sup> Termo utilizado para definir o atraso da resposta do ventilador em resposta à activação dos triggers pelo esforço do paciente.

pacientes, como também demonstraram superioridade no controlo da hipoventilação nocturna e outros benefícios fisiológicos e clínicos nestes pacientes tanto em curto como em longo prazo(25, 41, 78-81).

## 5.4 Variáveis

Para este estudo, os outcomes seleccionados foram a gasimetria arterial e/ou SpO<sub>2</sub>, a dispneia, tolerância ao esforço através da distância percorrida nos 6MWT e impacto da doença medida através da SGRQ.

A seleção dos dados de gasimetria prendeu-se com o facto de esta ser uma medida standard na avaliação destes doentes, bem como um critério para a implementação de OLD e VNI, e a SpO<sub>2</sub> por ser também um parâmetro de utilização rotineira nestes pacientes, especialmente para a prática de exercício físico(1, 16, 35).

Para a avaliação da dispneia, embora o recomendado pela GOLD na avaliação dos sintomas de pacientes com DPOC seja a COPD Assesment Scale (CAT) e a Modified British Medical Research Council (mMRC), para efeitos de determinação da severidade da doença(1), a maioria dos estudos incluídos utilizou a escala de Dispneia de Borg e/ou escala de dispneia Borg Modificada uma vez que é um instrumento válido, que permite medir e avaliar de forma fácil e rápida a sensação de dispneia do paciente(82). Em adição, quando utilizada a Escala de Borg, existe uma forte correlação entre a percepção de dispneia do paciente com a frequência cardíaca durante a actividade física, o que oferece uma estimativa da frequência cardíaca real do paciente nos diferentes momentos de exercício, sendo um instrumento de medida válido na avaliação da intensidade de exercício(83). Assim, torna-se um instrumento de fácil utilização na prática clínica e, além do mais, foi a ferramenta utilizada em todos os estudos com avaliação deste parâmetro incluídos no presente estudo.

No que respeita à tolerância ao exercício, embora o VO<sub>2</sub>Max seja o *gold standard* para a análise da capacidade de exercício em pacientes com DPOC(84), a 6MWT é a escala que permite medir de forma relevante a capacidade funcional de exercício em pacientes com DPOC(63). Em adição, nesta condição verifica-se uma forte correlação com o VO<sub>2</sub>max e Wmax na prova de esforço cardiopulmonar, permitindo também inferir o risco de hospitalização e risco de mortalidade(63, 84-88). A 6MWT é por definição um teste sub-máximo cujo objectivo é a avaliação da capacidade funcional dos indivíduos, permitindo objectivar a resposta global e integrada de todos os sistemas envolvidos durante o exercício e, acima de tudo, relacionar de forma directa as actividades da vida diária dos pacientes,

ainda que não seja suficiente para avaliar o esforço de subida de escadas ou pisos inclinados, como podem ocorrer nestas actividades, bem como avaliar a eficácia terapêutica de determinadas intervenções, nomeadamente da reabilitação pulmonar(12, 25, 63, 85, 86). Assim sendo, e com base nos objectivos da presente análise este foi o parâmetro mais adequado e equiparável à prática clínica em Portugal.

Para a avaliação do impacto da doença, foi utilizado o SGRQ pois, além de ser o instrumento de medida utilizado pela maioria dos estudos, é um instrumento específico para pacientes com DPOC e permite avaliar a percepção do paciente em relação à sua sintomatologia, bem como a sua actividade física e o impacto da sua condição de saúde no seu dia-a-dia em termos de funções psico-sociais(64).

Por fim, tanto a 6MWT como a SGRQ apresentam valores conhecidos para significância clínica, para além das diferenças estatisticamente significativas que possam ser detectadas segundo o tamanho das amostras utilizadas nos estudos e impacto da intervenção na alteração dos valores de ambos os instrumentos de medida(63). A diferença clinicamente significativa é definida como a mais pequena diferença no score do instrumento de medida em que os pacientes considerem importante e que leve o paciente ou o clínico a uma alteração na gestão da condição(63). A vantagem de utilizar este parâmetro é que pode ser utilizado para determinar se ocorreram mudanças no estado de saúde individual do paciente, para além da significância estatisticamente significativa ocorrer ou não num grupo de pacientes. Para a 6MWT a significancia clinica detecta-se aos 25metros(63), enquanto que na SGRQ esta significancia pode ser alcançada na diminuição de 4pontos no score total(64). A utilização destas escalas oferece ao presente trabalho uma interpretação do impacto da associação das tecnicas, para além das mudanças estatisticamente significativas, ou seja, compreender se houve benefício para a melhoria do estado de saúde de cada paciente nos diferentes grupos.

### 5.3.1 Gases arteriais e SpO<sub>2</sub>

Relativamente ao impacto da VNI em associação ao exercício na gasimetria arterial e SpO<sub>2</sub>, os resultados dos estudos que analisaram estes parâmetros foram contraditórios. Em 2 dos 3 estudos com análise gasimétrica verificou-se um aumento da PaO<sub>2</sub> no grupo de VNI contrariamente a diminuição deste no grupo control, mesmo quando a terapia control era a suplementação de O<sub>2</sub>. Contudo, em ambos estes estudos houveram diferenças em termos de PaCO<sub>2</sub>, ou seja, num dos estudos verificou-se manutenção dos níveis de CO<sub>2</sub>(25),

enquanto que no outro foram verificados aumentos dos níveis de  $\text{CO}_2$ (26). Hawkins et al (2002)(59) verificou resultados distintos, no sentido em os pacientes incluídos no seu estudo apresentaram diminuição dos níveis de  $\text{PaO}_2$  no grupo VNI e manutenção no grupo control, bem como manutenção dos níveis de  $\text{PaCO}_2$  em ambos os grupos. Contudo, no que respeita aos dados de  $\text{PaCO}_2$ , com base nos resultados da meta-análise, as diferenças não são significativas entre grupos.

Dos quatro estudos com análise de  $\text{SpO}_2$ , o que se pode verificar é que em nenhum dos estudos houve diminuição deste parâmetro, sendo que tanto a utilização complementar da VNI ao exercício, com ou sem oxigénio, permite manter os níveis de saturação periférica estáveis(2, 26, 60, 61).

Em suma, pudémos verificar que durante a marcha ou treino de exercício é comum a ocorrência de hipóxia, que poderá ser evitada com a utilização de VNI, mantendo os níveis de  $\text{SpO}_2$ (25). De igual forma, com ou sem administração de oxigénio durante o exercício é frequente verificar um aumento dos níveis de  $\text{PaCO}_2$  que, aquando da administração de VNI, podem ser mantidos, possivelmente pela diminuição do esforço ventilatório e consequente melhoria da ventilação nestes pacientes(25). Estes resultados revelam-se de extrema importância se considerarmos que em pacientes com DPOC, quanto maior a gravidade de doença maior também o risco de comorbilidades cardíacas(89-91), logo, ao prevenir a hipoxemia induzida pelo exercício, bem como outras respostas cardiovasculares como a tensão arterial sistólica e diastólica(61), é reduzido o risco de complicações cardiovasculares nestes indivíduos(25, 26).

### 5.3.2 Dispneia

Em termos gerais, os pacientes com DPOC apresentam como principal limitação ao esforço a presença de dispneia(2, 3). Neste sentido, os estudos levados a cabo por Dreher (2007 e 2009) demonstram efectivamente esta realidade, na medida em que na simples realização de uma prova de marcha verifica-se o aumento do nível de dispneia, ainda que atenuada pela utilização de VNI associada, desde que transportada sem representar um esforço adicional e significativo para o paciente, em termos de peso(26). Segundo os estudos analisados, é importante referir que apesar da melhoria da oxigenação obtida pela associação de VNI durante o exercício, esta pode não traduzir-se directamente em melhorias do nível de dispneia, reforçando a mensagem de que a dispneia pode não estar exclusivamente associada a hipóxia, em pacientes com DPOC severa(26). Desta forma, os programas de treino de exercício assumem uma posição de destaque pois têm como

principal objectivo o controlo dos sintomas, entre os quais a dispneia(12), tal como a VNI através da diminuição da carga da musculatura ventilatória e melhoria da ventilação(29). Assim, esta revisão permitiu também verificar que este aumento de dispneia não se verifica no final de um programa de exercício, em que as adaptações ao exercício permitem uma diminuição da dispneia ao longo do tempo, especialmente quando associando a VNI ao programa de treino de exercício. Ou seja, pôde constatar-se que além da diminuição da dispneia ser uma realidade ao final de um programa de exercício, pode ser mais significativa se for associada a VNI ao treino de exercício, e em consequência melhor será o resultado em termos de qualidade de vida para o paciente. Não obstante, a forma como é transportado o material (oxigénio e/ou ventilador) pode condicionar o esforço do paciente e directamente a sua capacidade de exercício por dispneia. Como foi possível verificar, em um dos estudos o transporte do material quando realizado por andarilho permitiu melhorias mais demarcadas, até pela posição de apoio no andarilho permitir uma maior eficácia da musculatura ventilatória acessória, enquanto que o mesmo não se passou aquando do transporte do material por mochila que, além do peso, a própria posição e apoio da mochila comprometem a eficácia da musculatura acessória em situação de exercício, traduzindo-se em resultados insatisfatórios de dispneia, apesar das melhorias de oxigenação verificadas. (26)

### 5.3.3 Distância Percorrida

Com a melhoria dos níveis de dispneia, é esperado que os pacientes apresentem também menor limitação ao exercício e, como tal, possam deslocar-se por distâncias mais longas. De acordo com o esperado, a maioria dos estudos incluídos verificou um aumento da distância percorrida favorável à utilização de VNI, com excepção de dois estudos em que o benefício foi favorável ao grupo control e não ao grupo de VNI (Dreher 2009; Bianchi 2002). Estes dados estão associados ao incorrecto transporte do material de VNI (pelo elevado peso transportado em mochila) em um dos estudos (Dreher 2009) e possivelmente com a má tolerância e/ou desconforto à VNI no outro, sendo este o estudo com maior número de *dropouts* e cujos principais motivos de desistência prenderam-se com a intolerância à VNI (Bianchi,2002). Adicionalmente, além das melhorias nos resultados de distância percorrida, os pacientes quando submetidos à utilização de VNI durante os programas de exercício toleram intensidades de treino superiores(59), otimizando e potenciando as adaptações aos programas de exercício. No entanto, embora a VNI diminua a carga da musculatura ventilatória durante o exercício, especialmente do Diafragma(52),

este aumento na tolerância à intensidade de treino nos grupos VNI está também relacionado com adaptações da musculatura periférica que vão ocorrendo durante os programas, nomeadamente na capacidade oxidativa, redução da fadiga muscular e aumento do limiar de lactato(2, 59).

### 5.3.4 Impacto da doença medida através da SGRQ

Embora apenas três dos sete estudos incluídos analisassem este parâmetro(2, 60, 62), foi possível verificar aumentos estatisticamente significativos em apenas um estudo, e nos restantes apenas melhorias clinicamente significativas, pelo que o impacto dos programas de exercício em associação à VNI refletem melhorias no impacto da doença para estes pacientes. De acordo com a American Thoracic Society (ATS), esta escala correlaciona-se fortemente com a capacidade de exercício (6MWT) e com a dispneia (64), no entanto, esta correlação foi evidente apenas num dos três estudos analisados (2). Um dos dois estudos onde esta correlação não foi verificada, obteve resultados menos favoráveis à intervenção da VNI e elevado número de *dropouts*, e onde os pacientes incluídos não apresentavam DPOC tão severa como noutros estudos, onde o impacto da doença poderia não ser tão demarcado à partida por esse motivo(62). No outro estudo, os valores obtidos pela escala em termos de *score* total apenas refletiram melhorias clinicamente e não estatisticamente significativas(60). Assim, e segundo Van't Hull(60), as melhorias na qualidade de vida não são dependentes das modificações na performance de exercício.

Por fim, os estudos incluídos estão de acordo com estudos prévios, nos quais é verificada a influencia positiva da VNI durante o exercício, à exceção do estudo levado a cabo por Bianchi, cujos pacientes incluídos não eram tão graves como outros estudos, nem apresentavam hipercapnia, dados não consistentes com os referidos nos grupos de pacientes que aparentam beneficiar de VNI, independentemente da realização de programas de treino de exercício(35, 47, 65).

## **Capítulo 6 – Reflexões e Limitações**

---

## 6. Reflexões e Limitações

---

A grande limitação do presente estudo prende-se não só com a impossibilidade de realização de meta-análise para todos os parâmetros em análise pela limitação de tempo proposta para a realização do trabalho, mas fundamentalmente pela dificuldade e em algumas situações a própria impossibilidade de contacto com os diferentes investigadores com o propósito de recolher as bases de dados referentes aos estudos incluídos, de forma a obter toda a informação necessária às técnicas estatísticas de meta-análise. De igual forma, quando foi possível contactar os autores, em algumas situações e geralmente devido á distancia temporal entre a publicação do estudo e a data actual, houveram dados perdidos e/ou *backups* incompletos, que ofereceram também menor peso na estatística por meta-análise.

Em adição, a inclusão de um número reduzido de estudos clínicos apresenta-se como uma limitação, embora esteja justificada pela especificidade do objectivo de estudo e dos parâmetros com intenção de análise.

Por outro lado, o alargamento do espaço temporal das publicações de forma a verificar a evolução das técnicas ventilatórias na última década, levou à inclusão de várias técnicas de ventilação. Assim, outra limitação poderá ser considerada a variabilidade de estratégias de ventilação utilizadas, que embora demonstrem benefício, dificultam a compreensão de qual a mais eficaz por grande variabilidade de parâmetros, nomeadamente amplitudes de pressão inspiratória, dentro de cada uma das técnicas (BiPAP, IPS e PAV).

## **Capítulo 7 - Conclusão**

---

## 7. Conclusão

---

Considerando a temática em estudo e a falta de consenso em relação à utilização ou não de VNI durante o exercício, esta análise veio oferecer uma triagem e síntese dos estudos realizados na última década, de acordo com os critérios definidos. A realização deste trabalho permitiu concluir, com base nos estudos incluídos para análise, que se verifica a influência positiva da utilização da VNI durante o exercício, independentemente da realização de programas de treino de exercício (35, 47, 65). Ou seja, a VNI parece beneficiar os pacientes com DPOC, aquando da realização de exercício, quer do ponto de vista de respostas agudas como de respostas crónicas ao exercício, mesmo quando realizado em pacientes normocapnicos.

Relativamente às técnicas de VNI, pôde verificar-se uma mudança progressiva nos últimos 10 anos, com a passagem de modos de PAV para modos de IPS e mais recentemente a utilização de modos binível, cuja utilização de níveis de pressão de suporte mais elevados parece ser mais vantajosa para a obtenção de benefícios clínicos significativos em pacientes com DPOC.

No que respeita aos benefícios clínicos, e considerando apenas os outcomes analisados, pode concluir-se que relativamente aos dados gasimétricos, a ocorrência de hipóxia poderá ser evitada com a utilização de VNI, mantendo os níveis de  $SpO_2$ (25). De igual forma, e considerando que, com ou sem administração de oxigénio durante o exercício é possível verificar um aumento dos níveis de  $PaCO_2$ , aquando da administração de VNI, estes valores podem ser mantidos sem alterações significativas, possivelmente pela diminuição do esforço ventilatório e consequente melhoria da ventilação nestes pacientes(25).

Adicionalmente, a administração de VNI resulta em benefícios significativos em termos de diminuição da dispneia, melhoria da tolerância ao exercício medida através da distância percorrida, o que confere uma menor limitação ao exercício e, como tal, possam deslocar-se por distâncias mais longas, traduzindo-se assim em melhorias no impacto da doença para estes pacientes, ainda que estas melhorias não sejam sempre dependentes das modificações na performance de exercício.

Não obstante, podemos concluir também que além da importância das características técnicas do ventilador, o modo ventilatório ou a forma como o equipamento é transportado aquando da realização do exercício podem traduzir-se em limitações significativas, prejudicando os resultados de melhorias fisiológicas por parte dos pacientes. Assim, melhores estratégias de transporte do material de VNI bem como sistemas mais leves são fundamentais para a eficácia desta técnica em combinação com o exercício,

especialmente se transferidas para as actividades de vida diária de pacientes com DPOC grave e muito grave.

Finalmente, o estudo permitiu um *overview* importante através de revisão sistemática relativamente à temática da associação de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC. No entanto a realização de meta-análise, como objectivado inicialmente, ficou comprometida pela dificuldade no acesso a informação e comunicações com os diversos investigadores com o propósito de recolha de todos os dados de estudo necessários às estratégias estatísticas essenciais. Nesse sentido, as conclusões revelam-se limitadas.

Em suma, e considerando as limitações do presente trabalho, podemos concluir que os resultados sugerem um benefício adicional na associação de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC, comparativamente com exercício individualmente, para parâmetros de gasimetria e SpO<sub>2</sub>, dispneia, distância percorrida e qualidade de vida. Contudo, de forma a potenciar os benefícios, equipamentos específicos para VNI, bem como a utilização de pressões de suporte mais elevadas e correcto transporte de material, são factores importâtes a considerar.

## **Capítulo 8 – Referências Bibliográficas**

---

## 8. Referências Bibliográficas

---

1. GOLD Gifcold. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. São Paulo 2011.
2. Borghi-Silva A, Mendes RG, Toledo AC, Malosa Sampaio LM, da Silva TP, Kunikushita LN, et al. Adjuncts to physical training of patients with severe COPD: oxygen or noninvasive ventilation? *Respiratory care*. 2010;55(7):885-94.
3. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respiratory research*. 2011;12:112.
4. Lincon NKDYS. Handbook of Qualitative Reseach. 2nd ed 2000.
5. Donato H. Comunicação em Medicina - Guia Prático. Bial ed 2012.
6. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials. John Wiley & Sons L, editor 2003.
7. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis methods for quantitative synthesis in medicine. 2nd ed: Oxford University Press, Inc.
8. Dawson B. T, R. Basic & Clinical Biostatistics. 4th ed 2004.
9. Fortin M-F. Fundamentos e Etapas do Processo de Investigação 2006.
10. Rocha E, Carneiro, E.L. . Benefícios da Ventilação Mecânica Não-Invasiva na Exacerbação Aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2008;20(2):184 – 9.
11. Moga AM, de Marchie M, Saey D, Spahija J. Mechanisms of non-pharmacologic adjunct therapies used during exercise in COPD. *Respiratory medicine*. 2012;106(5):614-26.
12. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1390-413.
13. Saúde D-Gd. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica In: DGS, editor. 2005.
14. Gruffydd-Jones k. GOLD guidelines 2011: what are the implications for primary care? *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2012;21
15. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest*. 2008;133(6):1451-62.
16. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
17. Ries AL. Pulmonary rehabilitation: summary of an evidence-based guideline. *Respiratory care*. 2008;53(9):1203-7.

18. Potteiger J. ACSM'S Introduction to Exercise Science. First ed: ACSM; 2011.
19. Rehabilitation BTSSoCSoP. Pulmonary Rehabilitation - BTS Statement. *Thorax*. 2001;56:827-34.
20. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(2):555-61.
21. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(5):1541-51.
22. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2002;20(1):12-9.
23. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, Mostert R, Akkermans MA, Janssen PP, et al. Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999;14(2):258-63.
24. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2004;24(2):313-22.
25. Dreher M, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007;29(5):930-6.
26. Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, Walterspacher S, Sonntag F, Kabitz HJ, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009;78(2):154-60.
27. Kampelmacher MJ. [Non-invasive home mechanical ventilation: qualification, initiation, and monitoring]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2012;80(5):482-8. Epub 2012/08/29. Nieinwazyjna wentylacja w warunkach domowych--kwalifikacja, rozpoczecie i monitorowanie.
28. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011;66(2):170-8.
29. Minaya JA, Artacho R., Ayuso F., Cabriada V., Esquinas A.M. Manual Práctico de Ventilación Mecánica No Invasiva en Medicina de Urgências y Emergencias – Manual del Alumno. Espanha: Grupo Aula Medica; 2007.
30. Windisch W, Storre J H. Target volume settings for home mechanical ventilation: great progress or just a gadget? *Thorax*. 2012;67(8):663 - 5.
31. Oscroft NS, Ali M, Gulati A, Davies MG, Quinnell TG, Shneerson JM, et al. A randomised crossover trial comparing volume assured and pressure preset noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD. *Copd*. 2010;7(6):398-403.

32. Moita JS, CL. Manual de Ventilação Mecânica Não Invasiva: The Linde Group; 2012.
33. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest*. 2012;142(2):367-76.
34. Princípios da Ventilação Mecânica Não Invasiva - Do Hospital ao Domicílio: Gasin Médica, Grupo Air Products; 2011.
35. Windisch W, Walterspacher S, Siemon K, Geiseler J, Sitter H. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP). *Pneumologie*. 2010;64(10):640-52.
36. Nava S, Fanfulla F, Frigerio P, Navalesi P. Physiologic evaluation of 4 weeks of nocturnal nasal positive pressure ventilation in stable hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2001;68(6):573-83.
37. Rasche K, Hader C, Leidag M, Duchna HW, Orth M. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2004;55 Suppl 3:115-9.
38. Alves IMM, M.R.S.; Winck, J.C. . Efeitos Imediatos da Ventilação Mecânica Não-Invasiva em Doentes com Insuficiência Respiratória Crônica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 31, 331. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2006;31.
39. Diaz O, Begin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;26(6):1016-23.
40. Karakurt S, Fanfulla F, Nava S. Is it safe for patients with chronic hypercapnic respiratory failure undergoing home noninvasive ventilation to discontinue ventilation briefly? *Chest*. 2001;119(5):1379-86.
41. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *International journal of medical sciences*. 2009;6(2):72-6.
42. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest*. 1997;112(3):623-8.
43. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, Heinemann F, Arzt M, Schroll S, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *International journal of clinical practice*. 2007;61(9):1516-22.
44. Lloyd-Owen SJD, G.C.; Ambrosino, N.; Escarrabill, J.; Farre, R.; Fauroux, B.; Robert, D.; Schoenhofer, B.; Simonds, A.K.; Wedzicha, J.A. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *European Respiratory Journal*. 2005;25(6):1025-31.

45. Dreher M, Walterspacher S, Sonntag F, Prettin S, Kabitz HJ, Windisch W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respiratory medicine*. 2008;102(6):912-8.
46. Dreher M, Kenn K, Windisch W. [Non-invasive ventilation and physical exercise in patients with COPD]. *Pneumologie*. 2008;62(3):162-8. Epub 2008/03/06. Nichtinvasive Beatmung und körperliche Belastung bei Patienten mit COPD.
47. Corner E, Garrod R. Does the addition of non-invasive ventilation during pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease augment patient outcome in exercise tolerance? A literature review. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*. 2010;15(1):5-15.
48. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*. 2003;123(1):67-79.
49. Olivieri C, Costa R, Conti G, Navalesi P. Bench studies evaluating devices for non-invasive ventilation: critical analysis and future perspectives. *Intensive care medicine*. 2012;38(1):160-7.
50. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *The Australian journal of physiotherapy*. 2009;55(2):129-33.
51. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*. 2003;83(8):713-21.
52. Poggi R, Appendini L, Polese G, Colombo R, Donner CF, Rossi A. Noninvasive proportional assist ventilation and pressure support ventilation during arm elevation in patients with chronic respiratory failure. A preliminary, physiologic study. *Respiratory medicine*. 2006;100(6):972-9.
53. Allan PF, Thomas KV, Ward MR, Harris AD, Naworol GA, Ward JA. Feasibility study of noninvasive ventilation with helium-oxygen gas flow for chronic obstructive pulmonary disease during exercise. *Respiratory care*. 2009;54(9):1175-82.
54. Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest*. 2002;122(2):464-72.
55. Menadue C, Alison JA, Piper AJ, Flunt D, Ellis ER. Non-invasive ventilation during arm exercise and ground walking in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2009;14(2):251-9.
56. Reuveny R, Ben-Dov I, Gaides M, Reichert N. Ventilatory support during training improves training benefit in severe chronic airway obstruction. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2005;7(3):151-5.
57. Borghi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CB, Mendes RG, Salvini Tde F, Costa D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology*. 2009;14(4):537-44.

58. van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2004;23(1):34-40.
59. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, Hamnegard CH, Sherwood R, Polkey MI, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):853-9.
60. van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;27(1):65-72.
61. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM, Ribeiro KP, Baldissera V, Costa D. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(2):113-20.
62. Bianchi L, Foglio K, Porta R, Baiardi P, Vitacca M, Ambrosino N. Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients. *Respiratory medicine*. 2002;96(5):359-67.
63. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(2):221-5.
64. ATS. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). <http://www.thoracic.org/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php2013>.
65. Cuvelier A, Molano LC, Muir JF. [Domiciliary ventilation in patients with COPD]. *Revue des maladies respiratoires*. 2005;22(4):615-33. Epub 2005/11/19. Ventilation a domicile chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
66. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;348(9035):1115-9.
67. Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study. *Intensive care medicine*. 2007;33(8):1444-51.
68. Thys F, Liistro G, Dozin O, Marion E, Rodenstein DO. Determinants of Fi,O<sub>2</sub> with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2002;19(4):653-7.
69. Schwartz AR, Kacmarek RM, Hess DR. Factors affecting oxygen delivery with bi-level positive airway pressure. *Respiratory care*. 2004;49(3):270-5.
70. Stell IM, Paul G, Lee KC, Ponte J, Moxham J. Noninvasive ventilator triggering in chronic obstructive pulmonary disease. A test lung comparison. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(11):2092-7.

71. Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1998;11(2):422-7.
72. Dolmage TE, Goldstein RS. Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest*. 1997;111(4):948-54.
73. Polkey MI, Kyroussis D, Mills GH, Hamnegard CH, Keilty SE, Green M, et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4 Pt 1):1146-50.
74. Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(4):1027-33.
75. O'Donnell DE, Sani R, Giesbrecht G, Younes M. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(5):1185-91.
76. O'Donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(6):1510-4.
77. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49(10):990-4.
78. Windisch W, Haenel M, Storre JH, & Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *International journal of medical sciences*. 2009;6(2):72 - 6.
79. Windisch W, Vogel M, Sorichter S, Hennings E, Bremer H, Hamm H, et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO<sub>2</sub>. *Respiratory medicine*. 2002;96(8):572-9.
80. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Jr., Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO<sub>2</sub>). *Chest*. 2005;128(2):657-62.
81. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2006;150(2-3):251-60.
82. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association*. 2000;26(3):216-22.
83. Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *Journal of sports sciences*. 2002;20(11):873-99.

84. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007;29(1):185-209.
85. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Internal medicine journal*. 2009;39(8):495-501.
86. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
87. Hill K, Jenkins SC, Cecins N, Philippe DL, Hillman DR, Eastwood PR. Estimating maximum work rate during incremental cycle ergometry testing from six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(9):1782-7.
88. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Mendez-Marote L, Veres-Racamonde A. Prognostic significance of distance, work, oxygen saturation and dyspnea during 6-minute walk test in COPD patients. *Respiratory care*. 2013.
89. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128(4):2099-107.
90. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
91. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(6):1245-57.

## **ANEXO 1**

---

## Anexo 1

Escala Pedro, extraída a partir de Pedro Physiotherapy Evidence Database:

<http://www.pedro.org.au/portuguese/downloads/pedro-scale/>

### Escala de PEDro – Português (Portugal)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo crossover, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A distribuição dos sujeitos foi cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os fisioterapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Medições de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram medições de resultados receberam o tratamento ou a condição de controlo conforme a distribuição ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (Verhagen AP et al (1988). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos clínicos randomizados, ou quase-randomizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-eficácia do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque nalgumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999  
Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

## **ANEXO 2**

---

## Anexo 2

Indicações para a administração da Escala Pedro, extraída a partir de Pedro Physiotherapy Evidence Database: <http://www.pedro.org.au/portuguese/downloads/pedro-scale/>

- Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito.** Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
- Critério 1** Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos elegíveis para participar no estudo.
- Critério 2** Considera-se que num determinado estudo houve distribuição aleatória se o relatório referir que a distribuição dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar devem considerar-se de distribuição aleatória. Procedimentos de distribuição quase-aleatória tais como os que se efectuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
- Critério 3** *Distribuição cega* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a distribuição foi cega, quando o relatório refere que a distribuição foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a distribuição implicou o contacto com o responsável pela distribuição dos sujeitos por grupos, e este último não estava implicado no ensaio.
- Critério 4** No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize o ponto de partida. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11** *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7** *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito é integrado. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados “cegos” se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado “cego” se o sujeito foi “cego”.
- Critério 8** Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente *tanto* o número de sujeitos inicialmente integrados nos grupos *como* o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos num destes momentos.
- Critério 9** Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controlo) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efectuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controlo) que lhes tido sido atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controlo, conforme a distribuição por grupos.
- Critério 10** Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controlo. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise factorial de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interação grupo x tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um rácio de risco) e respectivo intervalo de confiança.
- Critério 11** Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é dado para cada grupo.