

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO TRAIRI**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**GABRIELY AZEVEDO GONÇALO SILVA**

**RESPOSTAS FISIOLÓGICAS DO TESTE DE CAMINHADA INCREMENTAL E DE  
RESISTÊNCIA EM INDIVÍDUOS COM DPOC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE.**

**SANTA CRUZ/RN**

**2018**

GABRIELY AZEVEDO GONÇALO SILVA

**RESPOSTAS FISIOLÓGICAS DO TESTE DE CAMINHADA INCREMENTAL E DE  
RESISTÊNCIA INDIVÍDUOS COM DPOC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Ciências da Reabilitação.

Orientador: Íllia Nadinne Dantas Florentino Lima.

SANTA CRUZ/RN

2018

Este trabalho foi realizado com Apoio Financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de  
Pessoal de Nível Superior – CAPES.

(Bolsa de Mestrado)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi - FACISA

Silva, Gabriely Azevêdo Gonçalo.

Respostas fisiológicas do teste de caminhada incremental e de resistência em indivíduos com DPOC: uma revisão sistemática e metanálise / Gabriely Azevêdo Gonçalo Silva. - 2018.  
53.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) -  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Faculdade de  
Ciências da Saúde do Trairi, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Reabilitação, Santa Cruz, RN, 2018.  
Orientador: Íllia Nadinne Dantas Florentino Lima.

1. Teste de exercício - Dissertação.
2. Dispneia - Dissertação.
3. Consumo de oxigênio - Dissertação. I. Lima, Íllia Nadinne Dantas Florentino. II. Título.

Elaborado por José Gláucio Brito Tavares de Oliveira - CRB-15-321

GABRIELY AZEVEDO GONÇALO SILVA

**RESPOSTAS FISIOLÓGICAS DO TESTE DE CAMINHADA INCREMENTAL E DE RESISTÊNCIA EM INDIVÍDUOS COM DPOC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Ciências da Reabilitação.

Orientador: Ília Nadinne Dantas Florentino Lima.

BANCA EXAMINADORA

---

Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Ília Nadinne D. F. Lima

Instituição: FACISA/UFRN

---

Prof. Dr. Diego de Sousa Dantas

Examinador interno - Instituição: FACISA/UFRN

---

Prof. Dra. Ana Tereza do Nascimento Sales F. Fernandes

Examinador externo – Instituição: UEPB

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que sempre foi tão generoso comigo e hoje me permite concluir mais uma etapa tão importante da minha vida e já colher alguns bons frutos. Depois de algumas tentativas, mesmo quando tudo parecia ainda mais desfavorável, eu consegui e estive exatamente onde e com as pessoas que eu deveria estar.

Agradeço de todo coração a minha família, meu namorado e, principalmente, aos meus pais, Rosigma Teixeira de Azevêdo e José Carlos Gonçalo Silva, que sempre me apoiaram e me incentivaram, mas nunca esqueceram de chamar atenção as poucas vezes que foram necessárias e de me mostrar o melhor caminho a ser seguido, me devotando tanto amor, carinho e atenção. Sintam-se vitoriosos e honrados, essa conquista também é de vocês.

Aos amigos que torcem por mim, em especial às colegas de mestrado, as quais pude contar com todo apoio e serão lembradas sempre com muita alegria. Eu não poderia encontrar pessoas melhores no meu caminho para chegar até aqui, dividindo as angústias e compartilhando as maiores conquistas.

A minha orientadora tão querida, Íllia Nadinne, por confiar em mim, acreditar na minha capacidade, sempre me ajudar quando precisei e me incentivar em todos os momentos. Embarcamos juntas nessa primeira turma. Crescemos e aprendemos juntas nesse desafio, mas estamos saindo vitoriosas e orgulhosas do que fizemos. Com certeza levarei comigo um exemplo de pessoa e profissional, e farei questão de comentar com todos que fui sua primeira orientanda de mestrado.

Aos colegas do projeto de pesquisa, tão empenhados e interessados em fazer o melhor em cada coleta mesmo com as inúmeras dificuldades que encontramos. Com eles pude aprender e repassar um pouco do meu conhecimento. Mas, tudo só foi possível porque formamos uma bela equipe.

Aos mestres, por ensinarem algo além da “Reabilitação”. Levarei um pouco de cada um comigo. Sei que a batalha de fazer parte da primeira turma não foi difícil só para os alunos. Mas, consegui enxergar o empenho de todos para que os alunos pudessem ter uma ótima vivência nesse programa de mestrado.

Muito mais que só um título, estou saindo daqui com a uma maravilhosa experiência que acrescentou na minha vida pessoal e profissional para seguir firme enfrentando os desafios. E isso é o mais importante. A cada passo dado, percebo que tenho ainda muito mais para aprender, mas levo comigo o compromisso de ser melhor em tudo que faço a cada dia. A todos que me acompanharam nessa batalha, sintam-se parte dessa conquista. Muito obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** Os Testes de Caminhada Incremental (TCI) e de Resistência (TCR) são uma alternativa na avaliação da capacidade funcional de indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), mas as respostas fisiológicas produzidas por estes ainda são pouco conhecidas. **Objetivo:** produzir revisão sistemática para avaliar as respostas fisiológicas antes, durante e após os TCI e TCR, em indivíduos com DPOC. **Método:** As bases de pesquisas utilizadas para busca foram: *Medical Literature Library of Medicine* (Medline), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health* (CINAHL), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central), *Web of Science* e *Scopus*. Os critérios de inclusão consistiram em: avaliação dos efeitos fisiológicos, participantes  $\geq 18$  anos, de ambos os gêneros e diagnosticados com DPOC, publicações em inglês e estudos observacionais ou de intervenção publicados em revistas indexadas. De 4.071 resumos identificados, 15 artigos foram incluídos. A qualidade dos estudos foi avaliada pela *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Todas as análises foram conduzidas usando o *Review Manager*, versão 5.2. (Copenhagen, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2008). **Resultados:** 73% (n=11) dos artigos apresentaram qualidade B e 27% (n=4), qualidade C. Foram avaliados 836 indivíduos com DPOC leve a severa. A maioria dos estudos realizou TCI (2 testes), e as principais respostas fisiológicas foram: a frequência cardíaca pré e pós TCI foi, respectivamente,  $86 \pm 16$  x  $103 \pm 21$  bpm, indicando diferença significativa em relação aos valores basais, a Pressão Arterial Sistólica ( $136 \pm 16$  mmHg x  $149 \pm 22$  mmHg - teste 1;  $134 \pm 19$  mmHg x  $149 \pm 18$  mmHg - teste 2), Saturação Periférica de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>) ( $95,1 \pm 1,8\%$  x  $86,5 \pm 4,8\%$ ), ( $95,6 \pm 1,6$  x  $90,7 \pm 5,2\%$ ), ( $95,7 \pm 1,8\%$  x  $92,4 \pm 6\%$  - teste 1;  $95,1 \pm 1,9\%$  x  $91,8 \pm 6\%$  - teste 2) e dispneia ( $1,1 \pm 0,9$  x  $4,6 \pm 2,1$  - teste 1;  $1,2 \pm 1,2$  x  $5,1 \pm 2,2$  - teste 2). A Distância Percorrida (DP) avaliada em dois TCI foi  $88,2 \pm 96,7$  m - teste 1 e  $102,3 \pm 100,4$  m - teste 2, com aumento significativo de  $14,1 \pm 8,4$  m no segundo teste. O consumo máximo de oxigênio comparado entre TCI e TCR não apresentou diferenças ( $17,2 \pm 4,7$  x  $17,4 \pm 4,4$  ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) e ( $12,27 \pm 0,3$  x  $12,32 \pm 0,3$  ml/min), assim como FC ( $127 \pm 14$  x  $130 \pm 15$  bpm), SpO<sub>2</sub> ( $88 \pm 5$  x  $88 \pm 5$  %), dispneia ( $4,0 \pm 1,1$  x  $4,4 \pm 1,7$ ) e fadiga ( $2,2 \pm 2,2$  x  $3,0 \pm 2,4$ ). Um estudo avaliou DP no TCI:  $338 \pm 102$  m e TCR:  $384 \pm 193$  m; e velocidade ( $85,9$  m/min x  $73,4$  m/min), mas não realizou comparações. **Conclusões:** Apenas 15 estudos atingiram os critérios de inclusão e, em sua maioria apresentaram moderada qualidade metodológica, sem grupos controles, randomização, ou cegamento dos pesquisadores, o que compromete a qualidade das pesquisas. Os testes produzem respostas semelhantes, porém o conhecimento das respostas fisiológicas durante os testes é limitado, pois a maioria dos estudos incluídos não avaliam as variáveis pré, durante e após para um melhor efeito de comparação. O TCI é o teste mais utilizado quando comparado ao TCR e não há muitos estudos que comparem as respostas produzidas por estes, dificultando afirmações mais precisas relacionadas aos dois testes.

**Palavras-chave:** Teste de exercício, dispneia e consumo de oxigênio.

## ABSTRACT

**Introduction:** The incremental (ISWT) and Endurance shuttle walk tests (ESWT) are an alternative in assessing the functional capacity of individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the physiological responses produced by them are still poorly understood. **Objective:** To produce a systematic review to evaluate the physiological responses before, during and after the ISWT and ESWT in patients with COPD. **Method:** The databases searched were: *Medical Literature Library of Medicine* (Medline), Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Web of Science and Scopus. The inclusion criteria were: assessment of the physiological effects, studies in which participants had age  $\geq 18$  years, of both genders and diagnosed with COPD; publications in English, and observational or interventional studies published in indexed journals. Of 4,071 abstracts identified, 15 articles were included. Quality of the studies was assessed by the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). **Results:** 73% (n = 11) of the articles presented quality B and 27% (n = 4), quality C. 836 individuals with mild to severe COPD were evaluated. The majority of the studies performed ISWT (2 tests), and the main physiological responses were: the pre and post ISWT heart rate was, respectively,  $86 \pm 16$  x  $103 \pm 21$  bpm, indicating a significant difference when compared to the baseline values, the Systolic Blood Pressure ( $136 \pm 16$  mmHg x  $149 \pm 22$  mmHg - test 1;  $134 \pm 19$  mmHg x  $149 \pm 18$  mmHg - test 2), Peripheral Oxygen Saturation (SpO<sub>2</sub>) ( $95,1 \pm 1,8\%$  x  $86,5 \pm 4,8\%$ ), ( $95,6 \pm 1,6$  x  $90,7 \pm 5,2\%$ ), ( $95,7 \pm 1,8\%$  x  $92,4 \pm 6\%$  - teste 1;  $95,1 \pm 1,9\%$  x  $91,8 \pm 6\%$  - teste 2) and dyspnea ( $1,1 \pm 0,9$  x  $4,6 \pm 2,1$  - test 1;  $1,2 \pm 1,2$  x  $5,1 \pm 2,2$  - test 2). The Distance Walked (DW) assessed in two ISWTs was  $88.2 \pm 96.7$  m in test 1 and  $102.3 \pm 100.4$  m in test 2, with a significant increase of  $14.1 \pm 8.4$  m in the second test. **Conclusion:** Only 15 studies met the inclusion criteria and mostly showed poor methodological quality with lack of control groups, randomization, and blinding of researchers, which compromises the quality of the research. The tests produce similar responses, but knowledge about the physiological responses during the tests is limited since most of the included studies did not assess the variables before, during and after the test – for comparison purposes. The ISWT is the most used test when compared to the ESWT; however, there are not many studies that compare the responses produced by these, making it difficult to make more precise statements about the two tests.

**Key words:** Exercise test, dyspnea and oxygen consumption.



## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Fluxograma de identificação, rastreamento e seleção dos estudos.....  | 19 |
| Figura 2 - Forest Plot para comparação da variação da frequência cardíaca entre o Teste da Caminhada Incremental e de Resistência..... | 36 |
| Figura 3 - Pico do consumo de oxigênio (média±DP) dos estudos que realizaram Teste da Caminhada Incremental.....                       | 36 |
| Figura 4 - Volume Mínuto (média±DP) dos estudos que realizaram o Teste da Caminhada Incremental.....                                   | 37 |
| Figura 5 - Forest Plot para comparação da variação da dispneia entre o Teste da Caminhada Incremental e de Resistência.....            | 37 |
| Figura 6 - Distância percorrida (média±DP) em metros dos estudos que realizaram o Teste da Caminhada Incremental.....                  | 38 |

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos segundo a Escala The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)..... | 22 |
| Tabela 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos.....  | 25 |
| Tabela 3 - Respostas fisiológicas dos testes de caminhada dos artigos incluídos.....   | 31 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

|           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
| %         | porcentagem                     |
| <         | menor                           |
| >         | maior                           |
| ±         | mais ou menos                   |
| ≥         | maior ou igual                  |
| bpm       | batimentos por minuto           |
| irpm      | respirações por minuto          |
| L         | litros                          |
| L/min     | litros por minuto               |
| m         | metro                           |
| m/s       | metro por segundo               |
| ml/kg/min | mililitros por quilo por minuto |
| ml/min    | mililitros por minuto           |
| ml/min    | mililitros por minuto           |
| mmHg      | milímetro de mercúrio           |
| km/h      | kilômetro por hora              |
| m/min     | metro por minuto                |

## LISTA DE SIGLAS

|                  |  |
|------------------|--|
| AVD              | Atividade de Vida Diária   |
| Borg             | escore de Borg   |
| Central          | Cochrane Central Register of Controlled Trials                           |
| CINAHL           | Cumulative Index to Nursing and Allied Health                            |
| DP               | distância percorrida   |
| DPOC             | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                                       |
| F                | feminino   |
| FC               | frequência cardíaca  |
| FR               | frequência respiratória  |
| GOLD             | Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease                   |
| M                | masculino  |
| Medline          | Medical Literature Library of Medicine                                   |
| MeSH             | Medical Subject Headings   |
| N                | não  |
| PA               | pressão arterial   |
| PAS              | pressão arterial sistólica   |
| PAD              | pressão arterial diastólica  |
| PEEP             | pressão expiratória positiva   |
| PRISMA           | preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses       |
| S                | sim  |
| SpO <sub>2</sub> | saturação periférica de oxigênio   |
| STROBE           | The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| TECP             | teste de exercício cardiopulmonar  |
| TCI              | teste da caminhada incremental   |
| TCR              | teste da caminhada de resistência  |
| TC6'             | teste da caminhada de seis minutos                                       |

|                      |  |
|----------------------|--|
| VEF <sub>1</sub>     | volume expiratório forçado no primeiro segundo             |
| VC                   | volume corrente  |
| VCO <sub>2</sub>     | saída de dióxido de carbono                                |
| VM                   | volume minuto  |
| VM/VCO <sub>2</sub>  | equivalente ventilatório para o gás carbônico              |
| VM/VVM               | equivalente ventilatório para ventilação voluntária máxima |
| VO <sub>2</sub>      | consumo de oxigênio  |
| VO <sub>2</sub> pico | pico do consumo de oxigênio                                |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 15 |
| <b>2 MÉTODOS</b> .....   | 18 |
| 2.1 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade.....  | 18 |
| 2.2 Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos.....   | 19 |
| 2.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....   | 20 |
| 2.4 Análise de Dados/Metanálise.....   | 20 |
| <b>3 RESULTADOS</b> .....  | 21 |
| 3.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....  | 21 |
| 3.2 Características dos participantes.....   | 24 |
| 3.3 Respostas cardiovasculares.....  | 27 |
| 3.4 Respostas metabólicas.....   | 28 |
| 3.5 Respostas ventilatórias.....   | 28 |
| 3.6 Distância percorrida.....  | 29 |
| 3.7 Fadiga.....  | 30 |
| 3.8 Duração e velocidade dos testes.....   | 30 |
| <b>4 DISCUSSÃO</b> .....   | 39 |
| <b>5 CONCLUSÃO</b> .....   | 45 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 46 |
| <b>ANEXO 1 - Declaração STROBE – Lista de itens que devem ser incluídos nos relatórios de estudos transversais</b> ..... | 52 |

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresenta como curso clínico principal uma limitação crônica e constante ao fluxo de ar, geralmente progressiva, associada a uma resposta inflamatória das vias aéreas e pulmonares, desencadeada principalmente pela exposição à fumaça de cigarro, exposição ocupacional e combustão de biomassa. É uma doença heterogênea em sua apresentação clínica e evolução que pode ser acompanhada ou não de sintomas como dispneia, tosse crônica e expectoração<sup>1</sup>.

Embora seja uma doença de etiologia pulmonar, as manifestações clínicas alcançam também outros sistemas. A circulação dos mediadores inflamatórios pode contribuir para disfunção musculoesquelética, atrofia, mudança do tipo de fibra, alterações na capilarização, baixa capacidade oxidativa, disfunção mitocondrial, fadiga e caquexia<sup>2</sup> que podem desenvolver ou agravar comorbidades já existentes nessa população como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, osteoporose, anemia normocítica, diabetes e síndrome metabólica<sup>3</sup>.

Frequentemente, a limitação ventilatória e a fadiga são as principais causas de restrição ao exercício e prejuízo na realização de atividades de vida diária (AVD's) dos indivíduos com DPOC<sup>4,5</sup>. A dispneia caracteriza-se por “uma experiência subjetiva de desconforto na respiração que consiste em sensações qualitativamente distintas e variam em intensidade”, podendo ser aguda ou crônica<sup>6</sup>. As sensações frequentemente relatadas por alguns pacientes incluem esforço para respirar, aperto no peito e falta de ar<sup>7</sup>. Com a maior necessidade ventilatória, o tempo expiratório vai se tornando insuficiente para que os pulmões esvaziem todo o ar contido neles, resultando em hiperinsuflação pela limitação do fluxo aéreo. O aumento do trabalho inspiratório é necessário já que as forças opostas a distensão pulmonar se tornam maiores<sup>6,7</sup>. A progressão da dispneia acontece conforme o avanço da doença, podendo ser encontrada aos mínimos esforços em estágios mais graves. Muitas vezes os indivíduos preferem limitar suas atividades para evitá-la, comprometendo a capacidade funcional. Esta também pode estar relacionada ao descondicionamento físico, com etiologia multivariada, principalmente nos estágios iniciais da doença. No entanto, um aumento da relação do equivalente ventilatório para dióxido de carbono (VM/VCO<sub>2</sub>) relacionado aos sintomas de dispneia durante exercício, pode fornecer evidências de que a intolerância ao exercício não é apenas consequência da falta de condicionamento<sup>8,9</sup>.

A disfunção musculoesquelética associada à DPOC é caracterizada pela sarcopenia e alteração das fibras musculares, causando redução de força e/ou resistência muscular, sendo mais observada nos membros inferiores quando comparados aos membros superiores<sup>2</sup>. A fraqueza muscular é agravada por exacerbações agudas da DPOC. Estudos evidenciaram a importância da relação entre disfunção muscular e os resultados após a internação. A probabilidade de um indivíduo que passou por uma internação hospitalar ter uma exacerbação está relacionada com o volume reduzido do quadríceps no momento da alta e uma baixa capacidade ao exercício<sup>10,11</sup>. O desempenho ao exercício é apontado como um dos mais fortes preditores de mortalidade nesses indivíduos, sendo assim, o declínio do estado funcional tem impacto direto no estado de saúde deles, por contribuir de grande forma para o aumento da morbi-mortalidade<sup>12,13</sup>.

O diagnóstico e a gravidade da DPOC são determinados através da sintomatologia e de resultados da Espirometria. Entretanto, o teste de função pulmonar, isolado, não é capaz de prever o grau de intolerância ao esforço desses pacientes<sup>14</sup> como o pico do consumo ( $VO_2$ pico) ou o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ), variáveis que constituem os melhores índices para determinar a capacidade aeróbica destes indivíduos<sup>15</sup>. Geralmente, os pacientes com DPOC tem a capacidade funcional avaliada por testes que simulam Atividades de Vida Diária (AVD's) e tolerância ao exercício, a fim de observar quais serão suas respostas. Os testes de caminhada em campo são fundamentais para fornecer informações da capacidade ao exercício funcional nos pacientes com DPOC. Além de identificarem a capacidade aeróbica, podem servir com parâmetro de avaliação de resposta ao tratamento, previsão de prognóstico e avaliação dos efeitos de novas intervenções<sup>16,17</sup>.

Entre os testes utilizados para a avaliação da capacidade funcional, destacam-se o Teste da Caminhada Incremental (TCI) e Caminhada de Resistência (TCR) como alternativa para um teste de esforço, os quais possuem medidas de resultados válidas, reprodutíveis, confiáveis e funcionalmente relevantes em pacientes com DPOC<sup>17</sup>. Eles têm a vantagem de serem padronizados, com velocidade controlada e esforço progressivo. Esses testes possuem menor probabilidade de influências externas dos avaliadores, uma vez que os sinais sonoros são todos programados e iguais para os pacientes. A maior vantagem é que por serem incrementais, levam o paciente a um estresse no limite máximo dos sintomas, produzindo respostas fisiológicas mais próximas das observadas no Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP), apresentando, assim, forte correlação com a absorção máxima de oxigênio<sup>18,19,20</sup>.



A maioria dos estudos realizados com esses testes leva em consideração apenas as variáveis finais de distância percorrida e tempo de realização, sem enfatizar as respostas fisiológicas (cardíacas, ventilatórias e metabólicas) aos testes, que são de extrema importância para o entendimento dos mecanismos que culminam na dispnéia e intolerância ao exercício nessa população<sup>21</sup>, quando o paciente atinge um determinado limiar. Os testes de campo avaliam de forma global e integrada as respostas dos sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo o sistema pulmonar e cardiovascular, as unidades neuromusculares e o metabolismo muscular<sup>22</sup>. Alguns estudos já demonstraram a utilidade da avaliação de algumas respostas fisiológicas no TCI. Uma dessaturação significativa durante esses testes é relatada, podendo ser maior que durante um Teste da Caminhada de seis minutos (TC6')<sup>23</sup>. Apesar de a distância percorrida ser o desfecho principal dos testes de campo, com o conhecimento das possíveis alterações cardiovasculares, bem como a hipoxemia durante a caminhada é importante o monitoramento de algumas variáveis como, por exemplo, saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca durante os testes<sup>24</sup>.

Considerando a importância dessas informações, esse estudo tem por objetivo produzir uma revisão sistemática para avaliar as respostas fisiológicas, especificamente cardiovascular, metabólica e ventilatória, antes, durante e após a realização do Teste de Caminhada Incremental e Caminhada de Resistência em pacientes com DPOC.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

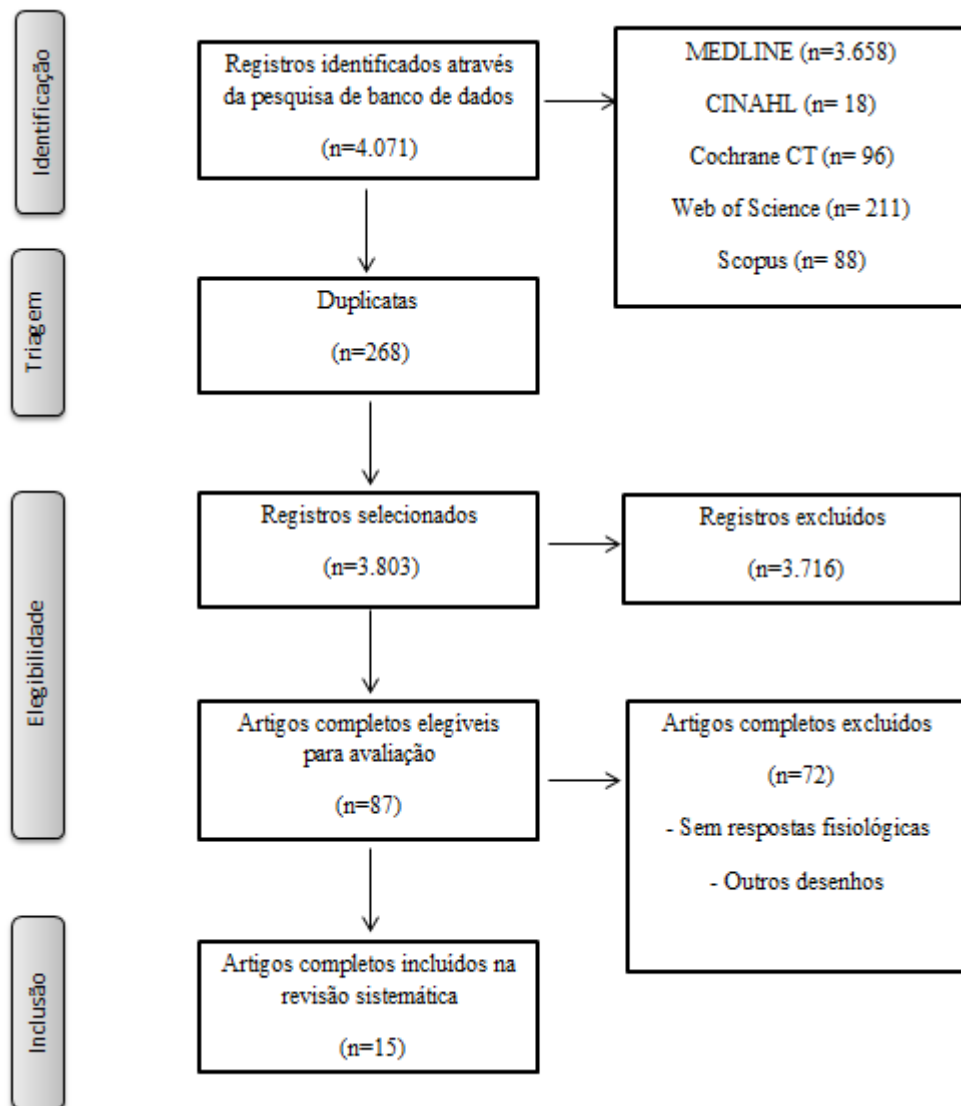
Esta revisão sistemática foi realizada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>25</sup>. As bases de pesquisa utilizadas para a realização da busca foram Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science e Scopus, com última busca conduzida em Dezembro de 2017. Os termos e sinônimos utilizados para construção da estratégia de busca seguiram o Medical Subject Headings (MeSH) e foram adaptados para cada base de pesquisa. O cerne da estratégia de busca incluiu três conceitos combinados de acordo com cada base de pesquisa: (a) “DPOC” (“chronic obstructive pulmonar disease”, “bronchitis”, “emphysema”, “lung disease”, “airflow obstruction”, “chronic airflow obstruction”) (b) “walking tests”, “exercise tests”, “shuttle walk tests, incremental tests”, endurance tests”, (c) “pshysiological effects”, (“oxygen requirement”, oxygen consumption”, “tidal volume”, “minute ventilation”, “dyspnea”, “heart rate”, arterial blood pressure”). Todos os sinônimos de dos conceitos foram combinados através dos operadores booleanos.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: (1) os artigos com avaliação dos efeitos fisiológicos (metabólicos, cardiovasculares e ventilatórios) encontrados antes, durante e após a realização do TCI e TCR em pacientes com DPOC, (2) participantes dos estudos diagnosticados com DPOC ( $\geq 18$  anos de idade, ambos os gêneros), (3) artigos publicados em inglês, (4) desenho de estudo do tipo observacional ou de intervenção (ensaios clínicos randomizados controlados, ensaios clínicos controlados, caso/controle, pré/pós intervenção) publicados em revistas indexadas. Foram excluídos artigos em duplicidade nas bases de dados, aqueles que não avaliavam os efeitos fisiológicos e outros tipos de estudos.

Os efeitos fisiológicos avaliados nos testes como desfechos primários foram as variáveis cardiovasculares: Saturação periférica de Oxigênio ( $SpO_2$ ), Frequência Cardíaca (FC) e Pressão Arterial Sistêmica (PAS); variáveis metabólicas: Consumo Máximo de Oxigênio ( $VO_2$ ), Produção de Dióxido de Carbono ( $VCO_2$ ), Ventilação Minuto/Produção de Dióxido de Carbono ( $VM/VCO_2$ ), Ventilação Minuto/Ventilação Voluntária Máxima ( $VM/VVM$ ) e as variáveis ventilatórias: Volume Corrente (VC), Ventilação Minuto (VM), Frequência Respiratória (FR) e dispneia. Os desfechos secundários avaliados foram fadiga, Distância Percorrida (DP), tempo e velocidade dos testes.

## 2.2 Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos

Os títulos e resumos foram exportados das bases de pesquisa para o RefWorks™ e as referências duplicadas foram excluídas manualmente. Dois autores independentes (GA, JS) rastream os títulos e resumos para determinar os critérios de elegibilidade e inclusão, e as possíveis dúvidas foram sanadas por um terceiro avaliador (IN). Na etapa seguinte, um autor avaliou os textos completos dos estudos selecionados. A Figura 1 apresenta o fluxograma da identificação, rastreamento e seleção dos estudos incluídos.



**Figura 1.** Fluxograma de identificação, rastreamento e seleção dos estudos.

Para extração dos dados, foi elaborado um formulário contendo: título, detalhes da citação, objetivo do estudo, desenho do estudo, características da amostra (número de

participantes, gênero, idade, severidade da doença, tipo de teste realizado, instrumentos de avaliação dos efeitos fisiológicos antes, durante e após a intervenção).

### *2.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos*

A qualidade dos artigos incluídos foi avaliada através da escala The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)<sup>26,27</sup>. É uma escala que consiste em 22 itens que foram independentemente verificados por dois revisores (GA e JS). Cada um dos 22 critérios recebeu uma nomeação de N (não atende) e S (atende). Após a avaliação dos critérios cada artigo recebeu uma nota de 0 a 22 de cada revisor. As discordâncias foram resolvidas mediante discussão entre os autores. De acordo com a nota final, realizou-se a classificação ordinal dos manuscritos. A pontuação global foi convertida em percentual para avaliar a qualidade dos artigos, classificando-os da seguinte forma: A (estudos que preencheram 80% dos critérios), B (estudos que atingiram 50%-80% dos critérios) e C (estudos que atenderam a menos de 50% dos critérios)<sup>27</sup>. Nessa revisão não foram detectados estudos com ensaios clínicos, apenas estudos do tipo observacional.

### *2.4 Análise de dados/ Metanálise*

Os dados foram divididos em análises de respostas fisiológicas de acordo com o tipo de teste utilizado: (a) Teste da Caminhada Incremental ou (b) Teste da Caminhada de Resistência. Para cada resultado, estimativas pontuais e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados. Os tamanhos dos efeitos foram calculados nas variáveis que tinham disponíveis médias e desvio padrão para comparar as mudanças nos resultados da dispneia e frequência cardíaca em respostas ao TCI ou TCR. Valores de p iguais ou menores que 0,05 indicaram diferenças significativas. Todas as análises foram conduzidas usando o Review Manager, versão 5.0 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2008).

### 3 RESULTADOS

Os estágios da estratégia de busca foram ilustrados na Figura 1. A busca inicial nas bases de pesquisa identificou 4.071 títulos e resumos, e destes 87 artigos atenderam aos critérios de inclusão para que os textos completos fossem analisados. Foram excluídos, 72 artigos (69 porque não avaliaram respostas fisiológicas e dois editoriais). Assim, 15 artigos atenderam ao objetivo e aos critérios de inclusão desta revisão. As principais causas de exclusão foram: duplicação de resumos nas bases e os desfechos primários não foram estudados.

#### 3.1 *Qualidade metodológica dos estudos incluídos*

A qualidade metodológica desses estudos foi avaliada segundo a STROBE<sup>26,27</sup> e demonstrou uma classificação total de B para 73% (n=11) dos estudos e C para 27% (n=4). Nenhum estudo foi classificado como de qualidade A. Dos itens presentes na escala podemos destacar a avaliação dos seguintes itens: (a) objetivos: 6 artigos não receberam a pontuação por não relatarem as hipóteses pré-existentes dos estudos; (b) contexto: a maioria dos artigos não pontuou por não apresentar uma descrição detalhada de locais e datas relevantes durante a execução dos estudos; (c) desenho do estudo: 10 artigos não pontuaram por falta de identificação dos elementos-chaves relativos ao desenho do estudo no início da metodologia; (d) variáveis: os artigos não apresentaram pontuação satisfatória para todos os itens que a escala exige nesse critério, apenas para alguns dos itens; (e) viés: 11 dos artigos não descrevem em sua metodologia todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés; (f) tamanho da amostra: todos os artigos mostraram não realizar o cálculo do tamanho amostral, limitando a identificação de uma amostra representativa da população alvo; (g): métodos estatísticos: 7 artigos não receberam a pontuação por falta de um método estatístico detalhado, de acordo com todos os itens exigidos pela escala para esse critério; (h) participantes: 13 artigos não descreveram de forma detalhada em seus resultados o número de participantes em cada etapa dos estudos; (i) dados descritivos: todos os artigos descreveram as características dos participantes, no entanto, não informaram sobre exposições ou confundidores em potencial e/ou indicaram o número de participantes faltantes para cada variável de interesse; (j) resultados principais: 9 artigos não atenderam a todos os critérios exigidos para esse item nos resultados de seus estudos. A pontuação para cada item dos estudos incluídos se encontra na Tabela 1.



|                            |               |               |               |               |               |              |               |               |               |               |              |               |              |              |              |              |   |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---|
|                            | Generalização | N             | S             | S             | S             | S            | S             | S             | N             | S             | S            | N             | S            | N            | N            | N            |   |
| <b>Outras informações</b>  | Financiamento | N             | S             | N             | N             | N            | N             | N             | N             | N             | N            | N             | N            | N            | N            | N            |   |
| <b>Total</b>               |               | 13/22=<br>59% | 11/22=<br>50% | 12/22=<br>54% | 12/22=<br>54% | 11/2=<br>50% | 12/22=<br>54% | 12/22=<br>54% | 12/22=<br>54% | 12/22=<br>54% | 11/2=<br>50% | 12/22=5<br>4% | 9/22=<br>40% | 7/22=<br>31% | 8/22=<br>36% | 10/2=<br>45% |   |
| <b>Classificação Final</b> |               | B             | B             | B             | B             | B            | B             | B             | B             | B             | B            | B             | B            | C            | C            | C            | C |

Classificação da seção: S: sim; N: não; Classificação global: A (>80% dos critérios atingidos); B (50%-80% dos critérios atingidos); C (<50% dos critérios atingidos).

### *3.2 Características dos participantes*

As características dos participantes estão ilustradas na Tabela 2. O número total de avaliados foi de 836 indivíduos, dos quais 239 eram do gênero feminino e 548 do gênero masculino. Dois estudos avaliaram somente homens em sua amostra e outros dois não identificaram o gênero dos participantes. Os indivíduos foram descritos como DPOC de grau leve a severo, de acordo com os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>41,42,43,44,45</sup>.



**Tabela 2.** Características dos participantes dos estudos incluídos (n=15).

| Autor/ ano                                | País           | Tipo de estudo | Nº de participantes | Gênero F/M | Idade Média±DP       | GOLD              | VEF1% do predito       |
|---|----------------|----------------|---------------------|------------|----------------------|-------------------|------------------------|
| Ushiki et al. 2016                        | Japão          | Transversal    | 277                 | 8/269      | 71.3±7.0             | II, III e IV      | 68.0±19.5              |
| Johnson-Warrington; Mitchell; Singh, 2015 | Reino Unido    | Transversal    | 72                  | -          | 67.7± 7.8            | -                 | 42.5±13.2              |
| Wootton et al. 2014                       | Austrália      | Transversal    | 136                 | 54/82      | FD: 69±9<br>FV: 70±7 | -                 | FD: 76±19<br>FV: 75±17 |
| Hill et al. 2012 <sup>a</sup>             | Canadá         | Transversal    | 22                  | 8/14       | 66±8                 | -                 | 48.5±13.0              |
| Hill et al. 2012 <sup>b</sup>             | Canadá         | Transversal    | 24                  | 9/15       | 66.5±7.7             | -                 | 50±14.0                |
| Zainuldin; Mackey; Alison, 2012           | Austrália      | Transversal    | 34                  | 15/19      | 70±9                 | I, II e III       | 62±17                  |
| Benzo; Sciruba, 2010                      | Estados Unidos | Transversal    | 50                  | 26/24      | 60±12                | -                 | 60.5±23.1              |
| Luxton et al. 2008                        | Austrália      | Transversal    | 22                  | 27/30      | 65±9                 | Leve e moderado   | 52±20                  |
| Arnardóttir et al. 2006                   | Suécia         | Transversal    | 93                  | 67/26      | 64±7                 | Moderado e severo | 32±11                  |
| Casas et al. 2005                         | Espanha        | Transversal    | 8                   | 0/8        | 68±7                 | II, III e IV      | -                      |
| Turner et al. 2004                        | Austrália      | Transversal    | 20                  | 5/15       | 64±7.5               | Moderado e severo | 28.9±7.9               |
| Onorati et al. 2003                       | Itália         | Transversal    | 30                  | -          | 70±1                 | Moderado          | 44±2                   |

|                          |             |             |    |                                |                              |                      |       |
|--------------------------|-------------|-------------|----|--------------------------------|------------------------------|----------------------|-------|
| Vagaggini et al.<br>2003 | Itália      | Transversal | 18 | 3/15                           | 67±8.2                       | Moderado e<br>severo | 48±14 |
| Palange et al.<br>2000   | Itália      | Transversal | 9  | 0/9                            | 71±1                         | Moderado e<br>severo | -     |
| Revall et al.<br>1999    | Reino Unido | Transversal | 21 | GA:1/9<br>GB: 8/3<br>GC: 11/10 | 63.7±5.5<br>66.3±5<br>69±6.6 | Moderado e<br>severo | -     |

F: Feminino/M:Masculino; DP: desvio padrão; GOLD: Global Obstructive Lung Disease; VEF1%: porcentagem do predito para Volume expiratório forçado no 1º minuto; FD: fase de desenvolvimento; FV: fase de validação; GA: grupo A; GB: grupo B; GC: grupo C.

### 3.3 Respostas Cardiovasculares

As variáveis cardiovasculares avaliadas foram FC (60% dos estudos), SpO<sub>2</sub> (60% dos estudos) e PA (6,6% dos estudo).

A FC foi citada antes, durante e após os testes, respectivamente em 20%, 46,6% e 40% dos estudos. Apenas alguns autores compararam essa variável nos momentos de pré e pós em dois TCI e obtiveram, respectivamente, 86±16 x 103±21 bpm (teste 1) e 81±22 x 106±19 bpm (teste 2), indicando diferença significativa de cada teste em relação aos valores basais, porém sem diferença estatística significativa nas avaliações entre ambos<sup>39</sup> (Tabela 3).

Um estudo comparou a FC no momento pré e pós TCI entre grupos de pacientes com DPOC leve (71,1±12 x 110,6±22,4), moderado (73,1±14 x 109,3±22,9) e grave (75,1±14,8 x 108,6 ±23,5), porém não mostrou diferença significativa entre eles<sup>28</sup>. Outra pesquisa, ao avaliar essa variável durante o TCI e TCR encontrou que os valores obtidos foram semelhantes (127±14 x 130±15 bpm), mostrando que ambos os testes podem produzir respostas fisiológicas similares<sup>32</sup>. A metanálise realizada não encontrou diferenças significativas entre a FC no TCI (dois estudos; n=34) e TCR (dois estudos; n=34), onde Z=0,84 (p=0,40) (Figura 2).

A SpO<sub>2</sub> foi mensurada antes (26,6%), durante (20%) e após (46,6%) os testes. Somente três estudos compararam a SpO<sub>2</sub> pré e pós TCI, obtendo os valores pré 95,1±1,8% x pós 86,5±4,8%, pré 95,6±1,6 x pós 90,7±5,2% e pré 95,7± 1,8% x pós 92,4± 6% (teste 1); pré 95,1± 1,9% x pós 91,8± 6% (teste 2), respectivamente<sup>28,37,39</sup>. No entanto, os estudos não realizaram comparações para afirmar se houve ou não diferença significativamente estatística entre esses testes. Em um dos artigos a SpO<sub>2</sub> foi avaliada somente após os testes, com valores de 90.1 ± 4.0% (teste 1) e 90.0 ± 4.1% (teste 2), sem diferenças entre eles<sup>29</sup> (Tabela 3).

Apenas um estudo mostrou valores de comparação pré e pós TCI em grupos de DPOC leve (96,2±1,4% x 92,3±3,7), moderado (95,7±1.4 x 91,4±4,4%) e severo (94,7±1,9% x 86,6±6,6%), denotando diferenças significativas na SpO<sub>2</sub> do grupo severo em relação aos grupos moderado e leve, antes e após a avaliação (p<0,05)<sup>28</sup> (Tabela 3).

A SpO<sub>2</sub> avaliada durante o TCI e TCR em apenas um estudo, apresentou valores idênticos (88±5 x 88±5 %), denotando que os dois testes podem produzir respostas similares<sup>32</sup>. (Tabela 3).

A pressão arterial foi avaliada somente em um estudo (6,6%) pré e pós a realização de dois TCI, porém sem diferenças significativas entre eles. Somente a PAS apresentou diferença

significativa em ambos os testes com relação aos valores iniciais mensurados, tais como, PAS pré  $136\pm 16$  mmHg x pós  $149\pm 22$  mmHg ( $p<0,05$ ) (teste 1) e pré  $134\pm 19$  mmHg x pós  $149\pm 18$  mmHg ( $p<0,05$ ) (teste 2)<sup>39</sup>. (Tabela 3)

### 3.4 Respostas Metabólicas

As variáveis metabólicas avaliadas foram  $VO_2$  (53,3%)  $VCO_2$  (46,6%),  $VM/VCO_2$  (26,6%) e  $VM/VVM$  (20%).

O  $VO_2$  foi mensurado durante (40%) e após (13,3%) o TCI, sendo o maior valor encontrado de  $19,3\pm 1,5$   $ml\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$ <sup>38</sup> e o menor valor de  $1,22\pm 0,30$  l/min<sup>33</sup>. (Figura 3). Dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, apenas dois deles compararam os efeitos fisiológicos entre o TCI x TCR. Foi demonstrado que o  $VO_2$  pico apresentou comportamento semelhante entre eles, sem diferença estatística nas medidas ( $17,2\pm 4,7$  x  $17,4\pm 4,4$   $ml\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ ), respectivamente; assim como em outro estudo  $VO_2$  ( $12,27\pm 0,3$  x  $12,32\pm 0,3$  ml/min)<sup>31,32</sup>. (Tabela 3)

O  $VCO_2$  foi mensurado durante (33,3%) e após (13,3%) o TCI, apresentando o seu maior resultado de  $15,4\pm 1,4$   $ml\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$ <sup>38</sup> e menor valor de  $848\pm 69$  ml/min<sup>40</sup>. A  $VM/VCO_2$  foi avaliada durante (26,6%) e após (6,6%) o TCI, mostrando  $43,5\pm 1,7$ <sup>40</sup> como maior valor e  $34,9$  ( $32,5-37,2$ )<sup>18</sup> como menor valor observado. De forma semelhante à  $VM/VVM$  também foi avaliada apenas durante (20%) e após (6,6%) o TCI, e o maior valor obtido foi de  $102\pm 34,4$ <sup>34</sup>, enquanto que o menor foi  $0,61$  ( $0,55-0,67$ )<sup>18</sup>.

### 3.5 Respostas Ventilatórias

As variáveis ventilatórias analisadas foram VC (13,3%), VM (20%), FR (20%) e dispneia (93,3%).

O VC foi avaliado durante (6,6%) e após (6,6%), apresentando o maior valor de  $1,35\pm 0,42$  L após a realização do TCI<sup>20</sup>. No estudo que estimou essa variável após o TCI e TCR, os valores obtidos mostraram semelhanças ( $1,35\pm 0,42$  x  $1,36\pm 0,46$  L), apontando que os testes podem produzir resultados similares<sup>32</sup>.

O VM foi mensurado durante (13,3%) e após (6,6%) o TCI. Com os maiores valores de 43 l/min em uma avaliação durante e ao final do teste<sup>32,34</sup>. (Figura 4). Em outro estudo que avaliou TCI e TCR, respectivamente, o comportamento da VM foi equivalente ( $43\pm 15$  x  $44\pm 16$  L), afirmando que ambos os testes produziram efeitos fisiológicos similares durante as avaliações<sup>32</sup>.

A FR foi medida antes (6,6%), durante (13,3%) e após (6,6%). Os resultados da FR no estudo que avaliou dois TCI apresentaram os valores de pré  $20 \pm 4$  x pós  $24 \pm 6$  irpm (teste 1) e pré  $19 \pm 4$  x pós  $25 \pm 6$  irpm (teste 2), mostrando diferenças significativas relacionadas aos valores iniciais, mas não entre os testes realizados<sup>39</sup>.

A dispneia foi avaliada antes (20%), durante (46,6%) e após (46,6%) em sua maioria pela Escala modificada de Borg (0-10)<sup>30,32,33,34,37,39</sup> e em um estudo pela Escala de Borg<sup>20</sup>. Os valores observados em dois TCI pré  $1.1 \pm 0.9$  x pós  $4,6 \pm 2,1$  (teste 1) e pré  $1,2 \pm 1,2$  x pós  $5,1 \pm 2,2$  (teste 2), indicam que houve diferença significativa em relação aos valores basais, mas sem diferenças entre os testes, da mesma forma que a FR<sup>39</sup>. Em outro estudo que avaliou TCI e TCR, o comportamento da dispneia também foi parecido ( $4,0 \pm 1,1$  x  $4,4 \pm 1,7$ ), denotando que ambos os testes produziram efeitos fisiológicos semelhantes para essa variável<sup>32</sup>. A metanálise realizada mostrou que o comportamento da dispneia não apresentou diferenças significativas para o TCI (dois estudos; n=34) e TCR (dois estudos; n=34), onde  $Z=0,89$  ( $p=0,37$ ). (Figura 5).

Um artigo comparou a dispneia no momento pré e pós TCI entre grupos de pacientes com DPOC leve ( $0[0-3]$  x  $3[0-7]$ ), moderado ( $0[0-3]$  x  $4[0-7]$ ) e severo ( $0.5[0-3]$  x  $5[1-10]$ ), porém não mostrou diferenças significativas entre eles<sup>28</sup>.

### 3.6 Distância Percorrida

A DP foi medida em 93,3% dos artigos incluídos nesta revisão. A maioria dos estudos avaliou a DP durante o TCI, no qual o menor valor obtido foi  $88.2 \pm 96.7$ m (teste 1) e  $102.3 \pm 100.4$  m (teste 2)<sup>29</sup>, enquanto o maior valor foi de  $411 \pm 110$  m<sup>34</sup>. (Figura 6). Um dos estudos comparou DP entre grupos de DPOC leve ( $420.7 \pm 125.6$  m), moderado ( $415.9 \pm 118.2$  m) e severo ( $313.8 \pm 16.2$  m), apresentando uma redução significativa para o grupo severo em relação aos outros ( $p < 0,05$ )<sup>28</sup>.

O artigo que comparou DP entre dois TCI apresentou valores de  $88.2 \pm 96.7$  m (teste 1) e  $102.3 \pm 100.4$  m (teste 2), denotando um aumento significativo de  $14.1 \pm 8.4$  m para o segundo teste ( $p < 0,05$ )<sup>29</sup>.

Apenas um autor avaliou a DP no TCR, encontrando o valor de  $384 \pm 193$  m, quando comparado ao TCI, com  $338 \pm 102$  m, mas não afirmou se houve ou não diferença significativamente estatística entre eles<sup>32</sup>.

### 3.7 Fadiga

A avaliação da fadiga foi realizada em 53,3% dos artigos incluídos nessa revisão sistemática, durante (33,3%) e logo após (20%) o TCI em sua maioria pela Escala modificada de Borg (0-10)<sup>30,32,33,34,37,39,40</sup> e em um estudo pela Escala de Borg<sup>20</sup>, mostrando o maior valor de 15,9 (15,5-16,3)<sup>20</sup> e o menor valor de  $2 \pm 2$ <sup>33</sup>. O artigo que avaliou fadiga no TCI e TCR mostrou comportamento similar para essa variável ( $2,2 \pm 2,2$  x  $3,0 \pm 2,4$ ), revelando que ambos os testes produziram efeitos fisiológicos semelhantes durante as avaliações<sup>32</sup>.

### 3.8 Duração e velocidade dos testes

A duração do TCI foi avaliada em 26,6% dos artigos, sendo o maior valor obtido  $6,6 \pm 0,3$  minutos<sup>38</sup> e o menor 345 segundos (5,7 minutos)<sup>20</sup>. Já a duração do TCR foi demonstrada em um dos estudos com o teste a 75% ( $13,1 \pm 2,3$  min), 85% ( $10,2 \pm 2,5$  min) e 95% ( $5,3 \pm 1,7$  min) do  $\text{VO}_2$ , respectivamente<sup>20</sup>.

A velocidade foi avaliada no TCI (6,6%) e em sua maioria no TCR (26,6%). Para o TCR apenas um estudo demonstrou valores de velocidade com 75%, 85% e 95% do  $\text{VO}_2$ , sendo eles  $3,8 \pm 0,72$  km/h,  $4,1 \pm 0,71$  km/h,  $4,4 \pm 0,71$  km/h, respectivamente<sup>20</sup>, os demais tiveram o teste realizado a 85% do  $\text{VO}_2$ . O maior valor de velocidade encontrado foi 73,4 m/min ( $4,4$  km/h)<sup>32</sup> e o menor valor foi  $4,1 \pm 0,71$  km/h<sup>20</sup>.

Somente um estudo mostrou resultados de velocidade entre o TCI (85,9 m/min), equivalente a 1,43 m/s e o TCR (73,4 m/min), equivalente a 1,22 m/s, mas não realizou comparações para afirmar se houve ou não diferença significativamente estatística entre eles<sup>32</sup>.

**Tabela 3.** Respostas fisiológicas dos testes de caminhada dos artigos incluídos (n=15).

|                       |               | RESULTADOS   |                                      |  |
|-----------------------|---------------|--|--------------------------------------|--|
| Autor/ ano            | Testes usados | Variáveis aferidas pré-testes  | Variáveis aferidas durante os testes | Variáveis aferidas pós-testes  |
| Ushiki et al.<br>2016 | TCI           | <b>Total</b><br>SpO <sub>2</sub> (95.6±1.6%); FC (72.9±13.6 bpm), dispneia (0[0-3]).   | --                                   | <b>Total</b><br>SpO <sub>2</sub> (90.7±5.2%); FC (109.6±22.9 bpm); dispneia (4[0-10]).   |
|                       |               | <b>Grupo Leve</b><br>SpO <sub>2</sub> (96.2±1.4%); FC (71.1±12.0 bpm); dispneia (0[0-3]).  |                                      | <b>Grupo Leve</b><br>SpO <sub>2</sub> (92.3±3.7%); FC (110.6±22.4 bpm); dispneia (3[0-7]).   |
|                       |               | <b>Grupo Moderado</b><br>SpO <sub>2</sub> (95.7±1.4 %); FC (73.1±14.0 bpm); dispneia (0 [0-3]).  |                                      | <b>Grupo Moderado</b><br>SpO <sub>2</sub> (91.4±4.4 %); FC (109.3722.9 bpm); dispneia (4[0-7]).  |
|                       |               | <b>Grupo Severo</b><br>SpO <sub>2</sub> (94.±71.9%); FC (75.1714.8 bpm); dispneia ( 0.5[0-3]).<br>Houve redução significativa da SpO <sub>2</sub> do grupo severo relacionado aos grupos moderado e leve (p<0,05). |                                      | <b>Grupo Severo</b><br>SpO <sub>2</sub> (86.6±6.6%); FC (108.6±23.5 bpm); dispneia (5 [1-10]).<br>Houve redução significativa da SpO <sub>2</sub> do grupo severo relacionado aos grupos moderado e leve (p<0,05). |
| Johnson-Warrington;   | TCI           | --   | --                                   | --   |

Mitchell;  
Singh, 2015

**TCI 1**

Dispneia (4[3 – 5]); FC (108.5 ± 14.6 bpm); SpO<sub>2</sub> (90.1 ± 4.0 %).

**TCI 2**

Dispneia (4[3 – 5]); FC (110.8 ± 14.7 bpm); SpO<sub>2</sub> (90.0 ± 4.1%).

|                     |         | <b>TCI</b>  | <b>TCI</b>   |
|---------------------|---------|---|--|
| Wootton et al. 2014 | TCI/TCR | <b>Fase de desenvolvimento:</b>                               | <b>Fase de desenvolvimento:</b>                                |
|                     |         | FC (86±16 bpm); SpO <sub>2</sub> (95±2%); dispneia (0.3±0.5). | FC (116±17 bpm); SpO <sub>2</sub> (89±4%); dispneia (3.9±1.8). |
|                     |         | <b>Fase de validação:</b>                                     | <b>Fase de validação:</b>                                      |
|                     |         | FC (83±13 bpm); SpO <sub>2</sub> (95±2%); dispneia (0.5±0.8). | FC (112±16 bpm); SpO <sub>2</sub> (91±4%), dispneia (3,8±1,4). |

|                               |         | <b>TCI</b> | <b>TCI</b>   |
|-------------------------------|---------|------------|--|
| Hill et al. 2012 <sup>a</sup> | TCI/TCR | -          | <b>TCI</b><br>VO <sub>2</sub> pico mensurado (17.2 ±4.7 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )   |
|                               |         | -          | <b>TCR</b><br>VO <sub>2</sub> pico mensurado (17.4±4.4 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ).<br>A diferença entre VO <sub>2</sub> pico mensurado durante TCI e TCR não foi significativa (mean |



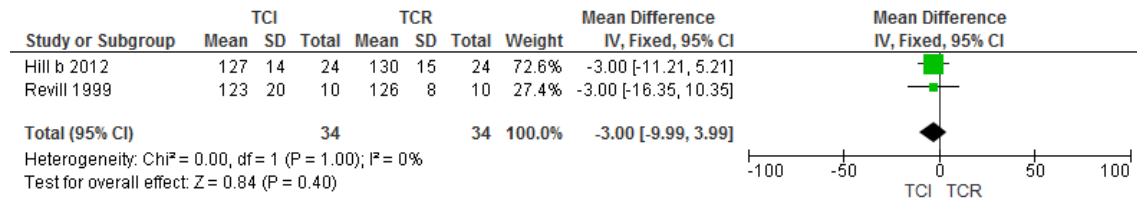
|                                 |         |    |    |  |
|---------------------------------|---------|----|----|--|
|                                 |         |    |    | difference -0.2; 95% CI, 1.5 - 1.2 ml/kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ).   |
|                                 |         |    |    | <b>TCI</b><br>Dispnea (4.0±1.1); VO <sub>2</sub> (1227±310 mL/min); VCO <sub>2</sub> (1036 ±27 mL/min); VM (43 ±15 L/min); VC (1.35 ±0.42 L); FC (127 ± 14 bpm); SpO <sub>2</sub> (88 ±5%).  |
| Hill et al. 2012 <sup>b</sup>   | TCI/TCR | -- | -- | <b>TCR</b><br>Dispnea (4.4± 1.7); VO <sub>2</sub> (1232±368 mL/min); VCO <sub>2</sub> (1060± 342mL/min); VM (44 ±16 L/min); VC (1.36± 0.46L); FC (130± 15 bpm); SpO <sub>2</sub> (88± 5%).   |
|                                 |         |    |    | <b>Total</b><br>VO <sub>2</sub> (1.22±0.30 l/min); VM (45.4±12.5 l/min); VCO <sub>2</sub> (1.06±0.34 l/min); VM/VVM (94±31%); FC (116±19 bpm); SpO <sub>2</sub> (91.7±5.9%); dispnea (3±2).  |
| Zainuldin; Mackey; Alison, 2012 | TCI     | -- | -- | <b>Não sintomáticos</b><br>VO <sub>2</sub> (1.17±0.31 l/min); VM (45±10.8 l/min); VM/VVM (75±21); dispnea (2±1).<br><br><b>Sintomáticos</b><br>VO <sub>2</sub> (1.24±0.31 l/min); VM (45.5±13.5 l/min); VM/VVM (103±32); dispnea (4 ±2). |

|                            |     |                               |  |  |
|----------------------------|-----|-------------------------------|--|--|
| Benzo;<br>Sciurba,<br>2010 | TCI | --                            | Dispnea (4.4 [3.8–5.1]);<br>VO <sub>2</sub> pico (17.4[15.4–19.2]<br>ml/Kg/min); VCO <sub>2</sub> pico<br>(1.1[1.0–1.3]l/min); VM/VCO <sub>2</sub><br>(34.92[32.5–37.2]); VM/VVM<br>(0.61[0.55–0.67]);   | --   |
| Luxton et<br>al. 2008      | TCI | --                            | VO <sub>2</sub> (1380± 390 mL/min);<br>VCO <sub>2</sub> (1032± 370 mL/min);<br>VM (43.0± 12.1 L/min);<br>VM/VVM (102 ± 34.4);<br>VM/VCO <sub>2</sub> (43.4 ±8.0); VC<br>(1.3 ±0.4 L/min); FR (34±7<br>rpm) FC (124 ±20 bpm);<br>dispnea (4±2). | --   |
| Arnardóttir<br>et al. 2006 | TCI | --                            | --   | SpO <sub>2</sub> (87 [86–88]%)<br>FC (115 [111–118] bpm);<br>dispnea (6.2 [5.8–6.6]).  |
| Casas et al.<br>2005       | TCI | --                            | --   | VM (48.2± 10 L/min); VO <sub>2</sub> (1,651<br>±243 mL/min); VCO <sub>2</sub> (1.473 ±273<br>mL/min); FC (130 ±14 bpm), SpO <sub>2</sub><br>(91±2); dispnea (5 [1–9]). |
| Turner et<br>al. 2004      | TCI | SpO <sub>2</sub> (95.1±1.8%). | FC (123.0±17.2 bpm); dispnea<br>(6.3±1.9); SpO <sub>2</sub> (86.5± 4.8%).  | SpO <sub>2</sub> (86.5±4.8%).  |
| Onorati et<br>al. 2003     | TCI | --                            | VO <sub>2</sub> (19.3±1.5 ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> );<br>VCO <sub>2</sub> (15.4±1.4 ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> );<br>VM (40±3 L/min <sup>-1</sup> ); FC<br>(119±4 bpm); VM/VCO <sub>2</sub>                          | --   |

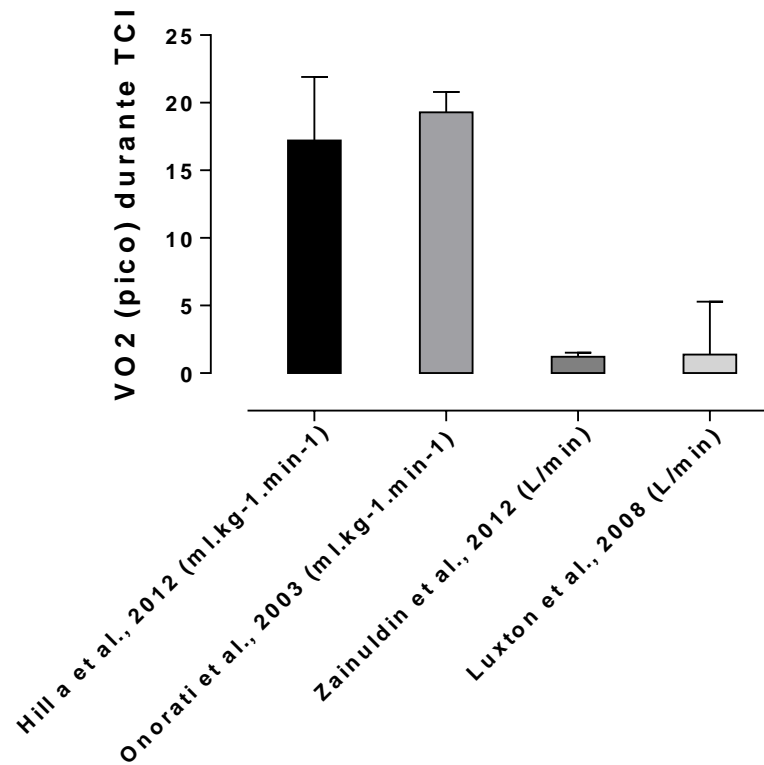
|                       |         |  |  |
|-----------------------|---------|--|--|
|                       |         | (40±2).  |  |
| Vagaggini et al. 2003 | TCI     | <p><b>TCI 1:</b><br/>PAS (136±16 mmHg), PAD (149±22 mmHg), FC (86±16 bpm); FR (20±4 irpm); SpO<sub>2</sub> (95.7±1.8%); dispneia (1.1±0.9).</p> <p><b>TCI 2:</b><br/>PAS (134±19 mmHg); PAD (78±7 mmHg); FC (81±22 bpm); FR (19±4 irpm); SpO<sub>2</sub> (95.1±1.9); dispneia (1.2±1.2).</p> | <p><b>TCI 1:</b><br/>PAS (78±7 mmHg), PAD (79±7 mmHg), FC (103±21 bpm); FR (24±6 irpm); SpO<sub>2</sub> (92.4±6%); dispneia (4.6±2.1).</p> <p><b>TCI 2:</b><br/>PAS (149±18 mmHg); PAD (79±7 mmHg); FC (106±19 bpm); FR (25±6 irpm); SpO<sub>2</sub> (91.8±6.0); dispneia (5.1±2.2).</p>                                 |
| Palange et al. 2000   | TCI     | --   | <p>VMpico (37±3 l/min);<br/>VO<sub>2</sub>pico (1025±69 ml/min);<br/>VCO<sub>2</sub>pico (848±69 ml/min);<br/>FC (117±5 bpm); FR (31±2 irpm)<br/>VM/VCO<sub>2</sub> (43.5±1.7);<br/>dispneia (7.5±0.4).</p>  |
| Revill et al. 1999    | TCI/TCR | --   | <p><b>TCI</b></p> <p>FC: 123±20 bpm; dispneia (4,9±1,9); fadiga (13,3±1,9).</p> <p><b>TCR</b></p> <p><b>75%-</b> FC (117±5 bpm); dispneia (3.9±0.4); fadiga (13.5±0.6).<br/><b>85% -</b> FC (121±6 bpm); dispneia (4.5±0.6); fadiga (13.6±0.9).<br/><b>95%-</b> FC (126±8 bpm); dispneia (5±0.5); fadiga (14.3±0.7).</p> |

TCI: Teste da Caminhada Incremental; TCR: Teste da Caminhada de Resistência; VO<sub>2</sub> pico: pico do consumo de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, VCO<sub>2</sub> pico: pico de saída do dióxido de carbono; VM: volume minuto; VC: volume corrente; VM/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório para dióxido de carbono; VM/VVM: pico da ventilação minuto/ventilação voluntária máxima; FR: frequência respiratória.

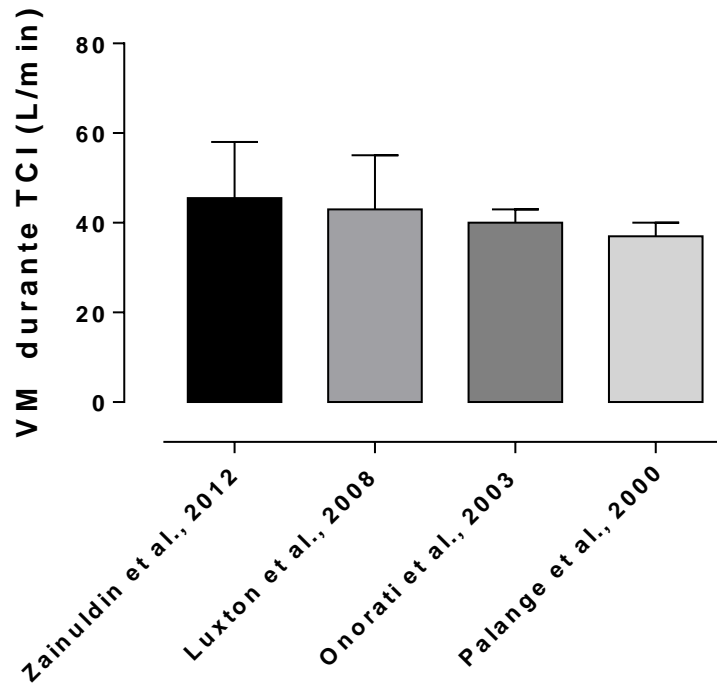
**Figura 2.** Forest Plot para comparação da variação da frequência cardíaca entre o Teste da Caminhada Incremental e Teste da Caminhada de Resistência.



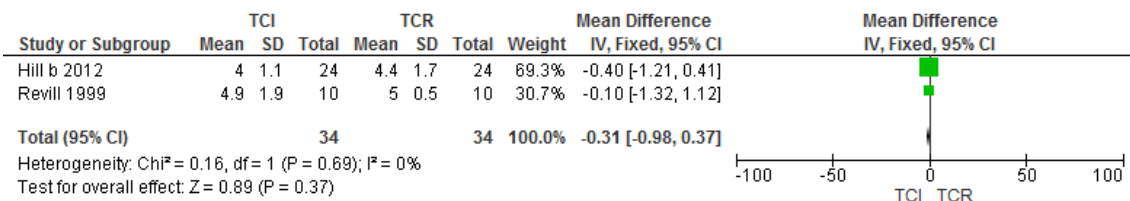
**Figura 3.** Pico do consumo de oxigênio (média±DP) dos estudos que realizaram Teste da Caminhada Incremental.



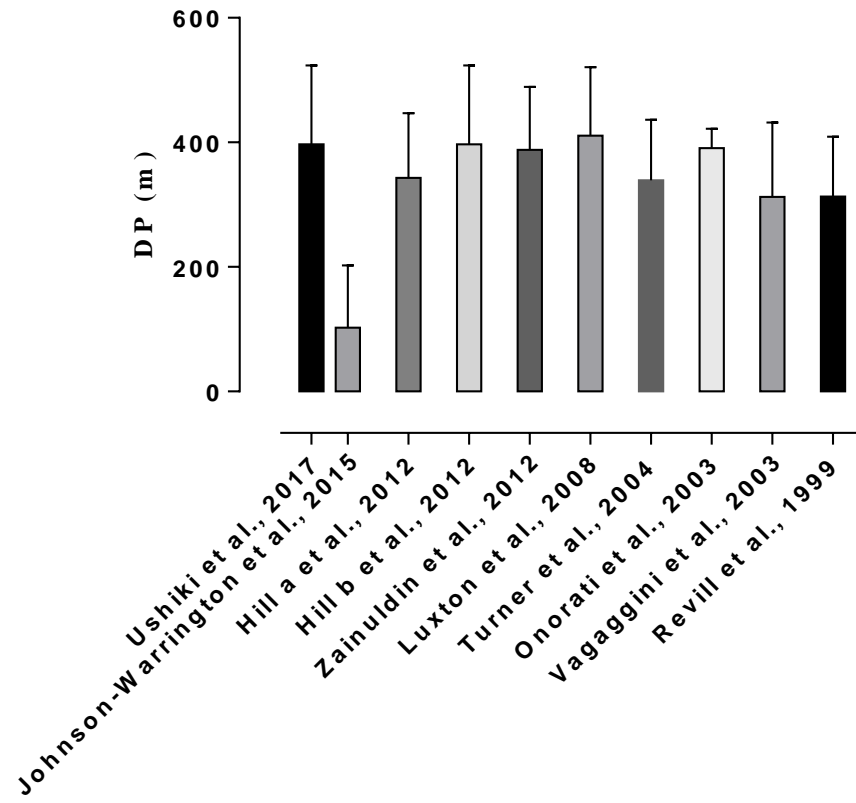
**Figura 4.** Volume Minuto (média±DP) dos estudos que realizaram Teste da Caminhada Incremental.



**Figura 5.** Forest Plot para comparação da variação da dispneia entre o Teste da Caminhada Incremental e Teste da Caminhada de Resistência.



**Figura 6.** Distância percorrida (média±DP) em metros dos estudos que realizaram Teste da Caminhada Incremental.



## 4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática, com caráter pioneiro, propôs sintetizar o conhecimento sobre as respostas fisiológicas produzidas no teste de caminhada incremental e de resistência, largamente utilizados na prática clínica, em indivíduos com DPOC. Os resultados mostraram que a maioria dos estudos priorizou o TCI ao invés do TCR e os principais achados foram: 1) respostas cardiovasculares: a FC apresentou um aumento significativo na avaliação após dois TCI em relação ao pré-teste. Porém, não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos valores entre dois TCI. Além disso, os valores de FC não apresentaram diferenças significativas quando comparamos TCI e TCR; 2) respostas metabólicas: o  $VO_2$ pico apresentou comportamento semelhante na realização do TCI e TCR, sem diferenças significativas entre as medidas; 3) respostas ventilatórias: a dispneia avaliada após dois TCI apresentou aumento significativo relacionado aos valores pré-teste, porém não houve diferenças significativas entre os dois TCI. Também foi observado que a dispneia mostrou comportamento semelhante entre o TCI e TCR, sem diferenças estatísticas significativas.

As respostas cardiovasculares apresentaram como destaque a FC, em que alguns autores avaliaram no momento pré e pós dois TCI e não observaram diferenças significativas entre os testes para essa variável<sup>46,47</sup>. Porém foram encontradas diferenças significativas nos momentos pré e pós-avaliação de cada teste, que pode ser explicado pelo fato da FC aumentar linearmente com a intensidade do esforço<sup>48</sup>. Em outra pesquisa, no entanto, com indivíduos saudáveis avaliados em dois TCI, os autores mostraram que a FC inicial do segundo teste foi maior que o primeiro. Neste estudo, a variação da FC foi significativamente maior no primeiro teste comparado ao segundo, indicando que a maioria dos participantes iniciou o segundo TCI com maiores valores de FC, diferentemente do que foi apresentado em nosso estudo. Uma maior variação no primeiro teste significa também um maior trabalho cardíaco<sup>49</sup>. A atividade parassimpática, atuando na modulação da FC, tende a diminuir mais lentamente após exercício intenso e moderado do que após exercício de baixa intensidade<sup>50</sup>. A redução lenta da FC na fase de recuperação pós-esforço pode ser relacionada à redução da atividade vagal<sup>48</sup>.

Alguns autores que avaliaram  $SpO_2$  no momentos pré e pós dois TCI não observaram diferenças significativas entre eles<sup>46,47</sup>. No entanto, foram observadas diferenças durante o pré e pós-teste. Um desses estudos mostrou que 96,5% dos participantes com DPOC apresentaram dessaturação em ambos os testes<sup>46</sup>. A dessaturação de oxigênio induzida pelo exercício é comum entre as pessoas com DPOC, com 47% daqueles encaminhados para

reabilitação pulmonar demonstrando uma diminuição na saturação de oxigênio para menos de 90% durante um teste submáximo de caminhada de seis minutos<sup>51</sup>. Os indivíduos que apresentam uma redução da SpO<sub>2</sub> não toleram exercícios de alta intensidade, podendo comprometer o treinamento<sup>11</sup>. Um estudo de coorte com 725 indivíduos com DPOC apontou uma dessaturação em 46% dos participantes durante o teste da caminhada de 6 minutos e isso foi associado com a mortalidade<sup>52</sup>. A redução da SpO<sub>2</sub> pelo exercício durante os testes de caminhada de campo é comum em pacientes com DPOC<sup>46</sup>. Essa dessaturação é frequentemente relatada como um declínio na SpO<sub>2</sub> de  $\geq 4\%$  ou  $> 4\%$  a  $< 90\%$  durante um TC6<sup>53,54</sup>.

Embora os estudos dessa revisão não tenham realizado testes estatísticos para afirmar uma diferença significativa dessa variável, de acordo com os valores relatados acima podemos observar que houve mudanças clínicas importantes no nível de saturação dos indivíduos, alguns com uma média de redução de 9% entre o pré e pós-teste. Entretanto, não houve necessidade de suplementação de oxigênio durante os testes, embora a amostra possuísse indivíduos com categorização severa segundo a GOLD<sup>28,37,39</sup>.

Assim como apresentado nessa revisão sistemática, um estudo realizado com 50 indivíduos com DPOC estágio I, II, III e IV encontrou que a maioria dos participantes com níveis mais avançados de classificação da GOLD (III e IV) apresentavam um maior grau de dessaturação<sup>55</sup>.

A hipoxemia resultante do esforço nos indivíduos com DPOC pode estar relacionada a fatores fisiopatológicos, como limitação ventilatória, desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio, inflamação sistêmica e estresse oxidativo, que afeta a oxigenação muscular periférica, relatada em maior proporção quanto maior a gravidade da doença. O desempenho e a manutenção do exercício nos pacientes com DPOC estão atrelados a um bom funcionamento da relação entre os sistemas que comandam e controlam a ventilação, a troca gasosa, o fluxo sanguíneo, a hemoglobina, o transporte de oxigênio/dióxido de carbono, a utilização de oxigênio e a produção de dióxido de carbono<sup>56</sup>.

Em relação à Pressão Arterial Sistólica (PAS) uma pesquisa relatou que a maioria dos participantes apresentou valores semelhantes de PAS em ambos os testes, nenhuma diferença foi observada em relação à pressão diastólica inicial, corroborando com nossos resultados<sup>49</sup>. A ocorrência de algumas manifestações fisiológicas do exercício que são desenvolvidas após o esforço pode explicar a ausência de diferença entre os resultados da PAS em ambos os testes, por exemplo, é possível observar um aumento da reatividade vasodilatadora até uma hora após a interrupção de um teste de esforço máximo em esteira<sup>57</sup>.



A Pressão Arterial Diastólica (PAD) apresenta um comportamento diferente da PAS em resposta ao exercício que aumenta a intensidade continuamente. A PAD pode ter uma pequena oscilação entre 5 e 10 mmHg do valor basal<sup>68,59</sup>, que não foi apresentada nos nossos resultados. Enquanto a PAS aumenta com o acréscimo do débito cardíaco, a vasodilatação arteriolar muscular auxilia na redução da PAD, que apresenta uma tendência de ser restaurada após o estresse aos valores basais<sup>49</sup>.

Essa revisão mostrou que os valores de  $VO_2$  foram avaliados apenas em 37,5% dos estudos e que essa variável apresentou um comportamento semelhante na realização do TCI e TCR. Não foi possível obter comparações com os valores para dois TCI.

Dados de alguns estudos fornecem uma forte correlação entre o  $VO_2$  no TECP e TCI<sup>34,35,38,37</sup>, sem diferença no  $VO_2$  medido entre os testes<sup>31,33,40</sup>. O objetivo do desenvolvimento do TCI foi criar um teste de campo que pudesse refletir a resposta provocada por um TECP. A análise do TCI e do TECP demonstrou uma resposta linear do  $VO_{2pico}$ , sugerindo que ambos podem provocar uma resposta cardiopulmonar semelhante<sup>31</sup>. Esses dados podem explicar a semelhança dos valores de  $VO_2$  atingidas no TCI e TCR, já que estes podem ser considerados um testes mais próximos do TECP.

Não foi possível obter comparações com os valores de  $VM/VCO_2$  para dois TCI e também entre TCI e TCR nos estudos dessa revisão. Essa relação expressa à eficiência da ventilação em remover o  $CO_2$  produzido pelo corpo. Quanto maior a relação, maior a ineficiência ventilatória<sup>60</sup>. A  $VM/VCO_2$  aumenta em função da idade, provavelmente como consequência da combinação de maior espaço morto e menor VC causado por baixa complacência torácica<sup>61,62</sup>. Em nossa revisão o estudo que apresentou maior valor tinha em sua amostra sujeitos com média de 71 anos e classificação da GOLD moderado e severo<sup>40</sup>.

A inclinação com a qual a ventilação aumenta em relação à  $VCO_2$  é uma medida da eficiência ventilatória e pode ser usada para identificar uma resposta ventilatória anormal ao exercício. Apesar de não ser identificada na maioria dos estudos dessa revisão, a importância de medir a eficiência ventilatória é que ela é um forte marcador prognóstico em várias doenças cardiopulmonares crônicas, independente de outros fatores prognósticos, como o  $VO_2$ <sup>63</sup>. Além disso, o aumento da  $VM/VCO_2$  pode significar também um acréscimo diretamente da dispneia em indivíduos com doença cardiovascular e pulmonar, colaborando com o desenvolvimento de restrição ventilatória mecânica na DPOC e aumentando a demanda dos músculos respiratórios<sup>64</sup>.

Com relação à dispneia, estudos mostraram que não houve diferença encontrada ao comparar a sensação de dispneia no momento pré TCI quando foram realizados dois testes,

apenas em relação aos valores basais, assim como apresentado em nossos achados<sup>47</sup>. No entanto, em outra pesquisa, a dispneia se apresentou significativamente maior no segundo teste, mas não foi clinicamente relevante<sup>46</sup>. A percepção do esforço aumenta na função exponencial, tanto em relação à potência aplicada quanto à duração do exercício, sendo recuperada após esforço físico<sup>65</sup>. Os dados são semelhantes aos apresentados no presente estudo, em que os indivíduos submetidos aos testes mostraram aumento na percepção de dispneia com relação aos valores iniciais. A queda significativa nos níveis de oxigênio circulante, resultante do aumento da demanda pelo esforço realizado, pode ocasionar o aumento da dispneia e reduzir a tolerância na execução de exercícios submáximos<sup>56</sup>.

Em um estudo realizado com 50 indivíduos com DPOC estágio I, II, III e IV foi observado que a maioria dos participantes com estágios mais avançados de classificação da GOLD (III e IV) apresentavam um maior grau de dispneia<sup>55</sup>. Diferente do que foi apresentado nessa revisão, onde a gravidade da DPOC não influenciou níveis mais altos de dispneia. Durante o exercício os pacientes com DPOC aumentam o trabalho respiratório mesmo em pequenos esforços. Os pacientes mais graves podem chegar a interromper o exercício, devido ao seu maior grau de hiperinsuflação dinâmica e insuficiência mecânica. Os pacientes com classificações leves podem chegar a valores de trabalho resistido mais altos que os pacientes graves. Eles apresentam uma maior alteração de trabalho resistido porque aumenta o PEEP intrínseco e todas as repercussões sobre o componente elástico, com maior sobrecarga da musculatura inspiratória, chegando até a interromper o exercício precocemente<sup>66</sup>.

Como desfechos secundários, essa revisão sistemática mostrou que na DP avaliada, apenas no TCI, o estudo que apresentou o maior valor tinha em sua amostra indivíduos com o grau de estadiamento de DPOC de leve a moderado, isso pode explicar o maior valor de distância percorrida nesse estudo, enquanto cinco dos estudos possuíam em suas amostras indivíduos com DPOC com estadiamento moderado e severo, o que pode limitar a realização do teste funcional e, conseqüentemente, gerar menor distância percorrida ao final. Em um estudo realizado com 50 indivíduos com DPOC estágio de leve a severo foi observado que a maioria dos participantes com estágios mais avançados de classificação da GOLD (III e IV) apresentavam uma menor DP durante o TC6<sup>55</sup>.

Na presente revisão, os autores que avaliaram a DP em dois TCI<sup>28,29</sup>, observaram um aumento significativo no segundo teste. No entanto, eles consideraram que isso pode não afetar o cálculo do TCR com base no TCI, uma vez que a mudança é do no máximo um nível quando consideramos a distância do teste 1 e 2. De acordo com esses estudos, essa diferença não interfere de forma negativa na prescrição de exercício para o paciente, uma vez que a

intensidade para realização de treinamento aeróbico deve ser acima de 60% do trabalho máximo para melhorar os benefícios fisiológicos<sup>12</sup>. Tendo em vista que o TCR é calculado em 85% do VO<sub>2</sub>, a partir do resultado do TCI, a mudança de apenas um nível seria difícil para reduzir a carga de trabalho abaixo de 60%<sup>29</sup>.

Da mesma forma, os resultados encontrados em outro estudo mostraram que os valores diferiram significativamente entre o primeiro e o segundo teste, valores mais altos foram observados no segundo teste. Isso mostra que 30 minutos de descanso entre o primeiro e segundo teste pode ser suficiente para provocar um bom desempenho. Estes dados junto às respostas de alguns variáveis cardiovasculares e percepção de esforço sugerem que um maior período de descanso entre os dois testes pode melhorar ainda mais o desempenho dos participantes no segundo teste. Ainda não há nenhuma evidência científica sobre o tempo de descanso ideal entre dois TCI<sup>49</sup>.

Em outro estudo realizado com uma sub-análise de um ensaio clínico randomizado com 87 indivíduos com DPOC e dessaturação induzida por exercício mostrou que a diferença observada entre a DP entre o segundo e terceiro TCI foi de 9 m e 19 segundos para TCR. No entanto, os autores alertam para que embora haja uma mínima diferença clinicamente significante entre os testes, isso não significa que não é necessária a realização de um segundo teste, dado que houve variabilidade nas respostas, indicada pelo amplo coeficiente de repetibilidade, fornecendo indícios de que alguns pacientes tinham grandes diferenças entre os testes repetidos. Na DPOC estável o estudo sugere que são necessários dois TCI para o efeito de aprendizagem, uma vez que 49% da amostra apresentou uma melhoria da DP na repetição do teste<sup>46</sup>.

Uma pesquisa que avaliou a DP do TCR e TCI antes de um programa de reabilitação pulmonar em 102 indivíduos, GOLD entre I e IV e idade média de 60 anos demonstrou valores acima dos encontrados em nossos achados para o TCR a 85% do VO<sub>2</sub> na distância percorrida (409±350 metros) e valores menores para a duração do teste (390±274 segundos), equivalente a 6,5 min<sup>67</sup>, porém não houve comparação de resultados entre os testes.

Nessa revisão foi apresentado o maior valor de fadiga no estudo que tinha em sua amostra indivíduos com classificação GOLD moderado e severo<sup>20</sup> e o menor valor foi encontrado em amostra que possuía pacientes com estágio I, II e III da doença. Em um estudo realizado com 50 indivíduos com DPOC estágio I, II, III e IV foi observado que a maioria dos participantes que relataram fadiga possuía estágios mais avançados de classificação da GOLD (III e IV)<sup>55</sup>. Uma pesquisa mostrou que a fraqueza do quadríceps é comum em todos os estágios, com uma prevalência média de 31% no estágio GOLD I/II, aumentando no IV. A

resistência está comprometida mesmo em pacientes com doença leve realizando tarefas de baixa intensidade<sup>68</sup>.

A velocidade da marcha pode servir como um parâmetro de medida da função física nos pacientes com DPOC. A curta distância ela apresenta uma forte correlação com a capacidade de exercício na DPOC, avaliada pelo TC6' ou pelo TCI. Em alguns estudos realizados, a velocidade da marcha demonstrou ser um indicador de incapacidade, utilização dos serviços de saúde e sobrevida em idosos<sup>69,70</sup>. Uma velocidade de marcha lenta em idosos é definida como uma velocidade inferior a 0,8 metros por segundo (ms - 1), que corresponde a uma redução na esperança média de vida da maioria das idades<sup>70</sup>.

Para o TC6' uma média de velocidade menor que 1,0 m/s está relacionado à incapacidade, hospitalização e redução da sobrevida em idosos<sup>70,71,72</sup>. Uma média de 0,9 m/s aumentou o risco de morte, enquanto que 1,0 m/s aumentou o risco de hospitalização de indivíduos com DPOC, um dos primeiros estudos que forneceu pontos de corte para com valor prognóstico para mortalidade e hospitalização nessa população.

Apesar de o TCR ser considerado mais sensível à detecção de mudanças<sup>20</sup> e mais representativo das atividades do dia a dia<sup>73</sup>, ambas são testes de avaliação da capacidade funcional máxima, padronizados, com caminhadas constantes, aceleração, regulação externa do ritmo, em que todos os indivíduos podem experimentar um nível semelhante de intensidade de exercício em relação aos outros<sup>20</sup>. Esse motivo pode explicar a semelhança dos valores de FC, SpO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> e dispneia atingidas em ambos os testes. No entanto, a escassez de estudos comparando tais testes ainda não nos permite afirmar que eles terão sempre respostas fisiológicas semelhantes, dado que o TCR é uma medida de capacidade de resistência, podendo ser mais extenuante que o TCI.

## 5 CONCLUSÃO

A maior consideração para a interpretação desta revisão sistemática diz respeito ao pequeno número de artigos incluídos e às suas respectivas qualidades metodológicas. Embora tenha sido realizada uma extensa busca em cinco bases de pesquisa, apenas 15 estudos atingiram os critérios de inclusão e, em sua maioria apresentaram moderada qualidade metodológica, sem grupos controles, randomização, ou cegamento dos pesquisadores, o que compromete a qualidade das pesquisas.

De acordo com os dados dessa revisão sistemática, o TCI é o mais utilizado para avaliação da capacidade funcional de indivíduos com DPOC e produz respostas fisiológicas importantes a serem consideradas durante e após o teste. Vale salientar que, embora os autores cite as avaliações antes e após a realização do TCI, apenas alguns dos estudos apresentaram os resultados antes da realização do mesmo, tornando inviável a comparação dos participantes entre os momentos pré, durante e após os testes, o que limita o conhecimento acerca das respostas fisiológicas durante o teste, já que não há como detectar que tais mudanças estão realmente relacionadas ao estresse provocado pelo TCI e TCR. Além disso, a maioria dos estudos não realiza uma comparação adequada entre o TCI e TCR, dificultando afirmações mais precisas relacionadas aos dois testes.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para o Manejo da DPOC. SBPT. 2016.
2. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction on chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):15-62.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. (Updated 2017).
4. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(4): 347–365.
5. Silva CS, Nogueira FR, Porto EF, Gazzotti MR, Nascimento OA, Camelier A et al. Dynamic hyperinflation during activities of daily living in COPD patients. *Chron Respir Dis.* 2015; 12(3): 189–196.
6. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:435–452.
7. Coccia CBI, Palkowski GH, Schweitzer B, Motsohi T, Ntusi NA. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *SAMJ.* 2016; 106(1): 32-36.
8. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2016; 25:333–347.
9. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pract.* 2015; 69: 336–349.
10. Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Cullinan P, et al. The 4-metre gait speed in COPD: responsiveness and minimal clinically important difference. *Eur Respir J.* 2014;43:1298-1305.
11. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:291-297.

12. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140(2): 331–342.
13. de Torres JP, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Clinical application of the COPD assessment test: longitudinal data from the COPD history assessment in Spain (CHAIN) cohort. *Chest*. 2014; 146(1): 111–122.
14. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011; 123(6):668-80.
15. Herdy AH, Uhnlerdorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(1):54-9.
16. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1428-1446.
17. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernades NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1447-1478.
18. Benzo RP, Sciruba FC. Oxygen Consumption, Shuttle Walking Test and the Evaluation of Lung Resection. *Respiration*. 2010; 80: 19–23.
19. Jurgensen SP, Trimer R, Dourado VZ, Di Thommazo-Luporini L, Bonjorno-Junior JC, Oliveira CR, et al. Shuttle walking test in obese women: test-retest reliability and concurrent validity with peak oxygen uptake. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015; 35:120–126.
20. Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54:213–222.
21. Tufanin A, Souza GF, Tisi GR, Tufik S, de Mello MT, Nascimento OA, et al. Cardiac, ventilator, and metabolic adjustments in chronic obstructive pulmonary disease patients during the performance of Glittre activities of daily living test. *Chron Respir Dis*. 2014; 11(4):248-254.
22. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.
23. Sandland CJ, Morgan MD, Singh SJ. Detecting oxygen desaturation in patients with COPD: incremental versus endurance shuttle walking. *Respir Med*. 2008;102:1148–1152.
24. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernadez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1447–1478.

25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151(4):264-9.
26. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica* 2010;44(03):559–565 23.
27. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495–1499.
28. Ushiki A, Nozawa S, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, et al. Associations between the distance covered in the incremental shuttle walk test and lung function and health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig.* 2017; 55: 33-38.
29. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a Practice Incremental Shuttle Walk Test Needed for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Admitted to Hospital for an Acute Exacerbation? *Respiration.* 2015; 90:206-210.
30. Wootton SL, Cindy NG, McKeough ZJ, Jenkins S, Hill K, Alisson JA. Estimating endurance shuttle walk test speed using the six-minute walk test in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2014; 11(2): 89–94.
31. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Coutts D, Goldstein R, Brooks D. A simple method to derive speed for the endurance shuttle walk test. *Respir Med.* 2012a; 106:1665-1670.
32. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Coutts D, Goldstein R, Brooks D. Comparing peak and submaximal cardiorespiratory responses during field walking tests with incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology.* 2012b; 17: 278–284.
33. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Prescription of Walking Exercise Intensity from the Incremental Shuttle Walk Test in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012; 91(7): 592-600.
34. Luxton N, Alison JA, Judy WU, Mackey MG. Relationship between field walking tests and incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology.* 2008; 13: 856–862.
35. Arnardóttir RH, Emtner M, Hedenström H, Larsson K, Boman G. Peak exercise capacity estimated from incremental shuttle walking test in patients with COPD: a methodological study. *Respir Res.* 2006; 7:127.
36. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barbera JA, Rodriguez-Roisi R, et al. Encouraged 6-min Walking Test Indicates Maximum Sustainable Exercise in COPD Patients. *Chest.* 2005; 128: 55-61.



37. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic Responses to Incremental and Self-Paced Exercise in COPD: A Comparison of Three Tests. *Chest*. 2004; 126: 766-773.
38. Onorati P, Antonucci R, Valli G, Berton E, de Marco F, Serra P, et al. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 89: 331–336.
39. Vagaggini B, Taccola M, Severino S, Marcello M, Antonelli S, Brogi S, et al. Test Induce a Similar Cardiorespiratory Performance in Patients Recovering from an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2003;70:579–584.
40. Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi P, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *Appl Physiol*. 2000; 88: 1715–1720.
41. Fabbri LM, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2003 update. *Eur Res J*. 2003;22:1–2.
42. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532–555.
43. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update: 2006.
44. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax*. 1997; 52(5):S1-28.
45. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256–1276.
46. Zoe McKeough<sup>1</sup>, Regina Leung<sup>1</sup>, Ji Hui Neo<sup>1</sup>, Sue Jenkins Anne Holland, Kylie Hill<sup>3</sup>, et al. Shuttle walk tests in people with COPD who demonstrate exercise-induced oxygen desaturation: An analysis of test repeatability and cardiorespiratory responses. 2018;15(2):131-137.
47. Spencer LM , Alison JA, McKeough ZJ. Evaluating the need for two incremental shuttle walk tests during a maintenance exercise program in people with COPD. *Physiotherapy*. 2014; 100: 123–127.
48. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(5):1-26.
49. Ribeiro LG, Mesquita RB, Vidotto LS, Merli MF, Carvalho DR, de Castro LA, Probst VS. Are 30 minutes of rest between two incremental shuttle walking tests enough for

- cardiovascular variables and perceived exertion to return to baseline values? *Braz J Phys Ther.* 2015;19(2):105-113.
50. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics.* 2011;66(3):453-8.
  51. Jenkins S, Hill K, Cecins NM. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology.* 2010;15(8):1157-73.
  52. Brat K, Plutinsky M, Hejduk K, Svoboda M, Popelkova P, Zatloukal J. et al. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13 1037-1052.
  53. van Gestel AJ, Clarenbach CF, Stowhas AC, Teschler S, Russi EW, Teschler H, et al. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2012; 84: 353-359.
  54. Jenkins S, Cecins N. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J.* 2011;41:416-422.
  55. Valderramas S, Camelier AA, Silva SA, Mallmann R, Paulo HA, Rosa FW. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the fatigue severity scale and its correlation with pulmonary function, dyspnea, and functional capacity in patients with COPD. *J Bras Pneumol.* 2013;39(4):427-433.
  56. Russo R, Iamonti VC, Jardim JR. Intolerância ao exercício no paciente com DPOC. *Pneumol Paulista.* 2012; 26(1):38-41.
  57. Bousquet-Santos K, Soares PP, Nóbrega AC. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(4):621-7.
  58. Moraes RS, Nóbrega ACL, Castro RRT, Negrão CE, Stein R, Serra SM, et al. III Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:431-40.
  59. Neder A, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3):166-206.
  60. Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol.* 1982;100:175-193.
  61. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1481-1486.
  62. Faisal A, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Neder JA, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. Effect of age-related ventilatory inefficiency on respiratory sensation during exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;205:129-139.

63. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47:429-460.
64. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur Respir J*. 2018;51(2).
65. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med*. 2000;343(9):632-41.
66. Macchione MC. Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na doença pulmonar obstrutiva crônica leve e grave comparada aos indivíduos saudáveis. [Tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2016.
67. Altenburg WA, de Greef MHG, ten Hacken NHT, Wempe JB. A better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients. *Respir Med*. 2012; 106: 694-700.
68. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Wan WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81–88.
69. Ostir GV, Berges I, Kuo YF, Goodwin JS, Ottenbacher KJ, Guralnik JM. Assessing gait speed in acutely ill older patients admitted to an acute care for elders hospital unit. *Arch Intern Med*. 2012;172(4):353-358.
70. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.
71. R. Wong, K.M. Sibley, M. Hudani, Roeland S, Viscont M, Balsano J, et al. Characteristics of people with chronic lung disease who rest during the six-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91 (11):1765-1769.
72. Ilgin D, Ozalevli S, Kilinc O, Sevinc C, Cimrin AH, Ucan ES. Gait speed as a functional capacity indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Ann. Thorac. Med*. 2011;6(3):141-146.
73. Dyer F, Marriner P, Cheema K, Bott J. Is a practice incremental shuttle walk test really necessary? [Chron Respir Dis](#). 2011;8(3):201-5.

## ANEXOS

## ANEXO 1 - Declaração STROBE - Lista de itens que devem ser incluídos nos relatórios de estudos transversais.

|                              | Item No | Recommendation  |
|------------------------------|---------|---|
| <b>Title and abstract</b>    | 1       | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract<br>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found   |
| <b>Introduction</b>          |         |   |
| Background/rationale         | 2       | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported  |
| Objectives                   | 3       | State specific objectives, including any prespecified hypotheses  |
| <b>Methods</b>               |         |   |
| Study design                 | 4       | Present key elements of study design early in the paper   |
| Setting                      | 5       | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection   |
| Participants                 | 6       | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants   |
| Variables                    | 7       | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable  |
| Data sources/<br>measurement | 8*      | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group  |
| Bias                         | 9       | Describe any efforts to address potential sources of bias   |
| Study size                   | 10      | Explain how the study size was arrived at   |
| Quantitative variables       | 11      | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why  |
| Statistical methods          | 12      | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding<br>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions<br>(c) Explain how missing data were addressed<br>(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy<br>(e) Describe any sensitivity analyses  |
| <b>Results</b>               |         |   |
| Participants                 | 13*     | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed<br>(b) Give reasons for non-participation at each stage<br>(c) Consider use of a flow diagram   |
| Descriptive data             | 14*     | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders<br>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest   |
| Outcome data                 | 15*     | Report numbers of outcome events or summary measures  |
| Main results                 | 16      | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included<br>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized<br>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |
| Other analyses               | 17      | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses  |

---

|                          |    |  |
|--------------------------|----|--|
| <b>Discussion</b>        |    |  |
| Key results              | 18 | Summarise key results with reference to study objectives   |
| Limitations              | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias                 |
| Interpretation           | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability         | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results  |
| <b>Other information</b> |    |  |
| Funding                  | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based              |

---

