

#### Universidade do Estado do Rio de Janeiro

# Centro Biomédico Faculdade de Ciências Médicas

Caroline de Oliveira Ribeiro

Oscilometria respiratória, modelamento e capacidade funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Rio de Janeiro 2022

#### Caroline de Oliveira Ribeiro

# Oscilometria respiratória, modelamento e capacidade funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

> Rio de Janeiro 2022

#### CATALOGAÇÃO NA FONTE UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

R484 Ribeiro, Caroline de Oliveira

Oscilometria respiratória, modelamento e capacidade funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Caroline de Oliveira Ribeiro. – 2022.

120 f.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Oscilometria. 3.Capacidade funcional. 4. Mecânica respiratória funcional. I. Melo, Pedro Lopes de. II. Lopes, Agnaldo José. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.24-007.22

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira CRB-7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

A	

Assinatura Data

#### Caroline de Oliveira Ribeiro

## Oscilometria respiratória, modelamento e capacidade funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 01 de dezembro de 2022.

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo (Orientador)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Rodolfo Acatauassu Nunes

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.<sup>a</sup> Dra. Lillian Moraes

Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Alvaro Camilo Dias Faria

Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia

Rio de Janeiro 2022

### **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos.

#### **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Rubens e Cátia, e ao meu irmão Gabriel, por todo apoio, amor, cumplicidade e pela paciência nos muitos momentos que precisei;

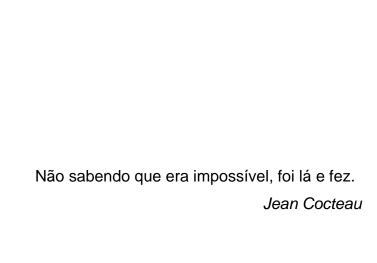
Ao Professor e orientador Pedro Lopes de Melo, pela grande oportunidade de realizar o mestrado e doutorado em seu laboratório, e por todos os ensinamentos que foram responsáveis por me tornar uma pessoa e uma profissional melhor;

Ao Professor e coorientador Agnaldo José Lopes, pela orientação e ensinamentos;

Aos Professores da banca pela oportunidade e confiança;

A todos os colegas do Laboratório de Instrumentação Biomédica, pela colaboração para o desenvolvimento deste trabalho, por todo apoio e paciência durante este período;

Ao CNPq, à FAPERJ e à CAPES, pelo apoio financeiro.



#### **RESUMO**

RIBEIRO, Caroline de Oliveira. Oscilometria respiratória, modelamento e capacidade funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. 2022. 120 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por uma persistente limitação progressiva do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória nas vias aéreas e no pulmão. As anormalidades funcionais associadas à DPOC causam dispneia aos esforços e redução da capacidade de exercício. O teste AVD-Glittre é um teste eficaz, de fácil aplicação, válido e confiável para avaliar a capacidade funcional na DPOC. A perda de força muscular está diretamente ligada ao desempenho físico, mobilidade e funcionalidade nesses pacientes. O teste de preensão manual mostrou-se válido na avaliação da força e é considerado barato, simples. A oscilometria respiratória avalia as propriedades mecânicas do sistema respiratório, através da análise da impedância, de forma não invasiva e necessitando de pouca cooperação. Neste contexto, o presente trabalho foi dividido em duas fases. Os objetivos da fase um foram analisar o potencial da oscilometria respiratória combinada com modelos respiratórios nas diferentes classificações da DPOC e determinar os melhores parâmetros para o diagnóstico dos diferentes estágios da doença. Já os objetivos da fase dois foram investigar a associação entre os parâmetros oscilométricos e as alterações das AVD-Glittre e o teste de preensão manual e avaliar a acurácia da oscilometria como preditor de capacidade funcional anormal na DPOC. As análises de acurácia diagnóstica forneceram evidências de que a histeresividade permitiu uma identificação de elevada exatidão em pacientes com alterações leves. Análises semelhantes em grupos de pacientes moderados e graves mostraram que a resistência periférica forneceu o parâmetro mais exato (AUC=0,898 e 0,998, respectivamente), enquanto em pacientes muito graves, os parâmetros tradicionais e derivados dos modelos foram capazes de atingir elevada exatidão diagnóstica (área sob a curva, AUC>0,9). A segunda fase do estudo mostrou inicialmente que indivíduos com capacidade funcional anormal apresentaram maior valor para resistência (p<0,05), área de reatância (p<0,01), módulo de impedância (Z4, p<0,05) e complacência dinâmica (Cdin, p<0,05) reduzidas quando comparados com indivíduos com capacidade funcional normal. Isso resultou em correlações significativas e consistentes entre os parâmetros oscilométricos resistivos (R=-0,43), Cdin (R=-0.40), Ax (R=0.42) e Z4 (R=0.41) com o desempenho do exercício. Além disso, os efeitos da limitação do exercício na DPOC foram adequadamente previstos (AUC), tendo R4-R20 (AUC=0,779) e Ax (AUC=0,752) como melhores parâmetros. Conclui-se que na fase um a oscilometria respiratória combinada com os modelos utilizados apresentou acurácia diagnóstica adequada nas diferentes classificações da DPOC. Já na fase dois a principal conclusão foi que os parâmetros oscilométricos estão associados ao desempenho anormal do exercício na DPOC e podem ajudar a predizer a queda no desempenho funcional desses pacientes.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Oscilometria respiratória.

#### **ABSTRACT**

RIBEIRO, Caroline de Oliveira. *Respiratory oscillometry, modeling and functional capacity in patients with Chronic obstructive pulmonary disease.* 2022. 120 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent progressive airflow limitation associated with an inflammatory response in the airways and lungs. Functional abnormalities associated with COPD cause dyspnea on exertion and reduced exercise capacity. The AVD-Glittre test is an effective, easy-to-apply, valid and reliable test to assess functional capacity in COPD. The loss of muscle strength is directly linked to physical performance, mobility and functionality in these patients. The handgrip test proved to be valid in the assessment of strength and is considered cheap and simple. Respiratory oscillometry evaluates the mechanical properties of the respiratory system, through impedance analysis, in a non-invasive way and requiring little cooperation. In this context, the present work was divided into two phases. The objectives of phase one were to analyze the potential of respiratory oscillometry combined with respiratory models in the different classifications of COPD and to determine the best parameters for the diagnosis of different stages of the disease. The objectives of phase two were to investigate the association between oscillometric parameters and changes in ADL-Glittre and the handgrip test and to assess the accuracy of oscillometric measurements as a predictor of abnormal functional capacity in COPD. Diagnostic accuracy analyzes provided evidence that hysteresivity allowed high accuracy identification in patients with mild alterations. Similar analyzes in moderate and severely ill patient groups showed that peripheral resistance provided the most accurate parameter (AUC=0.898 and 0.998, respectively), whereas in very severe patients, traditional and model-derived parameters were able to achieve high diagnostic accuracy ( area under the curve, AUC>0.9). The second phase of the study initially showed that individuals with abnormal functional capacity had higher values for resistance (p<0.05), reactance area (p<0.01), impedance modulus (Z4, p<0.05) and dynamic compliance (Cdyn, p<0.05) were reduced when compared to individuals with normal functional capacity. This resulted in significant and consistent correlations between the resistive oscillometric parameters (R=-0.43), Cdin (R=-0.40), Ax (R=0.42) and Z4 (R=0.41) with the exercise performance. Furthermore, the effects of exercise limitation on COPD were adequately predicted (AUC), with R4-R20 (AUC=0.779) and Ax (AUC=0.752) as the best parameters. It is concluded that in phase one, respiratory oscillometry combined with the models used presented adequate diagnostic accuracy in the different classifications of COPD. In phase two, the main conclusion was that oscillometric parameters are associated with abnormal exercise performance in COPD and may help to predict the decline in functional performance in these patients.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiratory Oscillometry.

Figura 1 –	Enfisemas centriacinar e panacinar23		
Figura 2 –	Esquema simplificado da Técnica de Oscilações Forçadas 2		
Figura 3 –	Voluntário realizando o exame da Oscilometria Respiratória 28		
Figura 4 –	Diagrama de dependência de frequência da resistência e da		
	reatância	29	
Figura 5 –	Modelo RIC	30	
Figura 6 –	Descrição simplificada dos elementos empregados no modelo		
	de ordem fracional	31	
Figura 7 –	Representação gráfica do componente real do sistema		
	respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros		
	resistivos	40	
Figura 8 –	Representação gráfica do componente imaginário do sistema		
	respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros		
	reativos	40	
Figura 9 –	Representação elétrica de um modelo de dois compartimentos		
	usado para analisar a impedância respiratória	41	
Figura 10 –	Descrição simplificada do Teste AVD-Glittre	47	
Figura 11 –	Voluntária realizando o teste de preensão palmar4		
Figura 12 –	Curvas médias de resistência respiratória (A) e reatância (B)		
	obtidas nos cinco grupos estudados	51	
Figura 13 –	Efeito do aumento da gravidade da DPOC nos parâmetros		
	estimados no modelo RIC estendido	53	
Figura 14 –	Efeito do aumento da gravidade da DPOC nos parâmetros		
	estimados no modelo FrOr	54	
Figura 15 –	Erros de ajuste nos modelos de ordem inteira e fracionária nos		
	grupos estudados comparando os erros quadráticos médios que		
	ajustam as curvas de resistência (MSE, figura A) e a distância		
	relativa (Rd, figura (B)	55	
Figura 16 –	Área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de confiança de 95%		
	nos grupos estudados	57	
Figura 17 –	Área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de confiança de 95%		

	observado no modelo de ordem fracionária	58	
Figura 18 –	Comparações de AUCs para os parâmetros tradicionais FOT,		
	eRIC e FrOr mais precisos em pacientes leves, moderados,	58	
	graves e muito graves		
Figura 19 –	Parâmetros oscilométricos em pacientes classificados de acordo		
	com o teste de AVD – Glittre	61	
Figura 20 –	Parâmetros oscilométricos classificados nos pacientes de		
	acordo com a análise do teste de preensão palmar	62	
Figura 21 –	Análise da característica do operador do receptor (ROC) para os		
	dois melhores parâmetros observados na previsão da tolerância		
	ao exercício na DPOC	65	

Tabela 1 –	Medidas antropométricas e espirométricas dos grupos	
	estudados	50
Tabela 2 –	Medidas da oscilometria respiratória tradicional dos grupos	
	estudados	52
Tabela 3 –	Análise de correlação entre os parâmetros do modelo eRIC e os	
	resultados espirométricos	56
Tabela 4 –	Análise de correlação entre os parâmetros do modelo FrOr e os	
	resultados espirométricos	56
Tabela 5 –	Os dados demográficos e as características espirométricas dos	
	indivíduos foram relatados como média ± desvio padrão	60
Tabela 6 –	Análise comparativa entre os valores previstos e medidos do	
	tempo total do teste AVD-Glittre e análise de teste de preensão	
	palmar em pacientes com DPOC	63
Tabela 7 –	Análise de correlação entre o tempo total do teste AVD - Glittre,	
	análise de teste de preensão palmar e parâmetros oscilométricos	
	em pacientes com DPOC	64
Tabela 8 –	Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de	
	corte para os parâmetros estudados na predição da capacidade	
	funcional anormal na DPOC com base no teste AVD – Glittre	65
Tabela 9 –	Acurácia diagnóstica dos parâmetros estudados na predição da	
	capacidade funcional anormal na DPOC com base na avaliação	
	da preensão palmar	66

ANOVA Análise de variância
AUC Área sob a curva ROC
AVDs Atividades de vida diária

Axt Área sob a curva de reatância

Cdin Complacência dinâmica

CEP Comitê de ética e pesquisa

CeRIC Complacência do modelo RIC estendido

CVF Capacidade vital forçada

CVF (%) Percentual predito da capacidade vital forçada

DPOC Doença pulmonar obstrutiva crônica

TC6 Teste de caminhada de 6 minutos

eRIC RIC estendido

et al e colaboradores

FEF<sub>25-75%</sub> Fluxo expiratório forçado entre 25-75 da capacidade vital

FOT Técnica de oscilações forçadas

Fr Frequência de ressonância

GC Grupo controle

HUPE Hospital Universitário Pedro Ernesto

Hz Hertz

IBRAG Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

IC 95% 95% do intervalo de confiança

IeRIC Inertância no modelo RIC estendido

IMC Índice de massa corporal

LIB Laboratório de Instrumentação Biomédica

MedCalc Medicalc software

n Número de indivíduos estudados

p Nível de significância

PFE Pico de fluxo expiratório

PFE (%) Percentual predito do pico de fluxo expiratório

r Coeficiente de correlação

r<sup>2</sup> Coeficiente de determinação

ReRIC Resistência central no modelo RIC estendido

Rm Resistência média

ROC Receiver Operating Curve

RpeRIC Resistência periférica no modelo RIC estendido

Rrs Componente real da impedância do sistema respiratório

RteRIC Resistência total no modelo RIC estendido

R0 Resistência no intercepto

R4 Resistência em 4 hertz

R4 – R20 Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz

R12 Resistência em 12 hertz R20 Resistência em 20 hertz

S Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório

Se Sensibilidade

Sp Especificidade

Sr Senhor

Sra Senhora

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido
UERJ Universidade do Estado do Rio de Janeiro

VEF<sub>1</sub> Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF<sub>1</sub> (%) Percentual predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF<sub>1</sub>/CFV Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a

capacidade vital forçada

VEF<sub>1</sub>/CFV (%) Percentual predito da razão entre o volume expiratório forçado no

primeiro segundo e a capacidade vital forçada

Xm Reatância média

Xrs Componente imaginário da impedância do sistema respiratório

X4 Reatância em 4 hertz

Zrs Impedância do sistema respiratório

Z4 Valor absoluto da impedância do sistema respiratório

### LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

F Transformada de Fourier

P Pressão

V' Fluxo

Kg/m² Quilogramas por metros quadrados

Kg Quilogramas

m Metros

Registrado

± Mais ou menos

cm Centímetro

L Litros

## SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃOTEÓRICA	21
1.1	A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	21
1.2	Fisiopatologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	22
1.2.1	Enfisema	22
1.2.2	Bronquite Crônica	23
1.3	Espirometria na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	24
1.4	Capacidade funcional	25
1.5	Oscilometria respiratória	26
1.6	As curvas de impedância respiratória	28
1.7	Modelamentos do sistema respiratório	29
1.8	Estudos anteriores usando a Oscilometria Respiratória na Doença	
	Pulmonar Obstrutiva Crônica	32
2	MATERIAIS E MÉTODOS	36
2.1	Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução	36
2.1.1	Desenho do estudo	36
2.2.2	Medições de Impedância Respiratória	37
2.1.3	Modelagem Respiratória de Ordem Inteira	41
2.1.4	Modelagem Respiratória de Ordem Fracionada	42
2.1.5	Análise estatística	43
2.2	Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a	
	capacidade funcional	44
2.2.1	Indivíduos	44
2.2.2	Espirometria	45
2.2.3	Oscilometria	45
2.2.4	AVD-Glittre	47
2.2.5	Teste de Preensão Palmar	48
2.2.6	Análise estatística	49
3	RESULTADOS	50
3.1	Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução	50

3.1.1	<u>Curvas de Impedância Respiratória e Parâmetros Tradicionais</u>			
	Associados	51		
3.1.2	Modelagem Respiratória52			
3.1.3	3 Correlação dos Parâmetros do Modelo eRIC e FrOr com Espirometria e			
	Carga Fumante	55		
3.1.4	Acurácia diagnóstica dos parâmetros tradicionais FOT, eRIC e FrOr 5			
3.2	Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a			
	capacidade funcional	59		
3.2.1	Parâmetros oscilométricos classificados de acordo com os testes de			
	desempenho no exercício	61		
3.2.2	Teste AVD-Glittre e força de preensão manual	63		
3.2.3	Análise de correlação	63		
3.2.4	Oscilometria como preditor de tolerância ao exercício na DPOC	64		
4	DISCUSSÃO	67		
4.1	Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução	67		
4.2	Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a			
	capacidade funcional	73		
5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	77		
5.1	Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução	77		
5.2	Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a			
	capacidade funcional	78		
	CONCLUSÕES	80		
	REFERÊNCIAS	81		
	APÊNDICE A - Oscillation Mechanics, Integer and Fractional			
	Respiratory Modeling in COPD: Effect of Obstruction Severity (Artigo			
	punlicado)	88		
	APÊNDICE B - Respiratory Oscillometry in Chronic Obstructive			
	Pulmonary Disease: Association with Functional Capacity as Evaluated			
	by Adl Glittre Test and Hand Grip Strength Test (Artigo publicado -			
	fase2)	105		
	ANEXO A - Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos			
	referentes à Técnica de Oscilações Forçadas em doenças pulmonares	118		
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	119		

#### INTRODUÇÃO

#### A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma condição respiratória crônica que é caracterizada por uma persistente limitação progressiva do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória nas vias aéreas e no pulmão, responsiva às partículas ou gases nocivos (1). A limitação do fluxo aéreo, característica da doença, é causada basicamente por quatro mecanismos principais: perda de elasticidade e destruição alveolar, como resultado de enfisema; diminuição do calibre das vias aéreas e obstrução de pequenas vias aéreas com secreção, decorrente de bronquite crônica (2).

A organização mundial de saúde (OMS) reconhece que a DPOC apresenta elevada importância em termos de saúde pública (3). É responsável por um importante problema de saúde pública no século 21, resultando em um crescente ônus econômico e social (1, 4). Este custo socioeconômico é baseado diretamente nos gastos com tratamentos para os indivíduos doentes e indiretamente nas despesas associadas às perdas no trabalho e produtividade (5). Atualmente é a quarta e em breve se tornará a terceira causa de morte mais frequente, correspondendo por 6% de todas as mortes no mundo, com mais de três quartos dos casos globais de DPOC em países de baixa e média renda (1, 3, 4, 6).

#### A Espirometria

Atualmente, a espirometria é considerada teste padrão ouro na avaliação da obstrução respiratória na DPOC, exame realizado para classificar e graduar a gravidade da doença (1, 7). As diretrizes do *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) (1) determinam a limitação do fluxo de ar através de um limite fixo, que é definida, na espirometria, como uma proporção reduzida do volume expiratório forçado no 1° segundo (VEF<sub>1</sub>) para a capacidade vital forçada (CVF), de

modo que o VEF<sub>1</sub>/CVF seja menor que 0,70 após o uso de um broncodilatador. Sua classificação em estágios é baseada no parâmetro volume expirado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) (1, 2, 8-10).

No entanto, a espirometria requer alta cooperação por parte dos voluntários, e grande esforço na execução da manobra expiratória. O que pode resultar em variação na qualidade dos resultados do teste, já que este procedimento pode acarretar temporariamente diversas alterações no tônus broncomotor, conduzindo para um subdiagnóstico, o que pode resultar em variação na qualidade dos resultados do exame (11-13). Foi relatado anteriormente que apenas 30% dos pacientes conseguiam realizar manobras que atendessem a todos os critérios de qualidade, padrões definidos pela American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), e a proporção é ainda menor em idosos (14, 15).

#### A Oscilometria Respiratória

A oscilometria respiratória, também conhecida como técnica de oscilações forçadas (FOT), foi inicialmente descrita por Dubois et al. (16) com o objetivo de investigar as propriedades mecânicas do sistema respiratório por meio da avaliação da impedância mecânica do sistema respiratório (Zrs). Desde os anos 1950 a FOT evoluiu para um método simples e não invasivo na determinação deste parâmetro (17).

O método baseia-se na aplicação de pressões oscilatórias de baixa amplitude na entrada das vias aéreas durante a ventilação espontânea (18). Outra vantagem é que a oscilometria pode fornecer informações detalhadas sobre as características mecânicas do sistema respiratório que são complementares às fornecidas pela espirometria. Devido a essas características, a oscilometria surgiu como um método poderoso para extrair informações clinicamente relevantes e fornecer informações sobre os mecanismos responsáveis pelas doenças respiratórias induzidas pelo tabagismo, por exemplo (19). Este método atingiu um alto nível de sofisticação, representando atualmente o estado da arte em termos de função pulmonar (20). Foi aplicado com sucesso em nosso laboratório e em vários outros grupos de pesquisa para alterações na mecânica respiratória associadas a várias doenças (21-29).

O modelo RIC estendido (eRIC) tem sido sugerido como um modelo que apresenta melhorias em relação ao modelo RIC básico. Nesses modelos, R é o análogo da resistência das vias aéreas centrais, Rp descreve a resistência periférica e I e C estão associados à inércia e complacência pulmonar, respectivamente. O modelo eRIC também pode ser usado para avaliar a resistência total (Rt = R + Rp) (30).

Modelo de ordem fracionária (FrOr) em combinação com a oscilometria respiratória foi recentemente proposto, permitindo descrever de forma mais detalhada o comportamento dinâmico de sistemas vivos. No caso particular do sistema respiratório, esses modelos ajudam a obter uma nova visão sobre os mecanismos associados às alterações no pulmão doente (31-36). O modelo FrOr é capaz de observar essas variações, e os valores resultantes podem ser qualitativamente relacionados com o comportamento esperado do pulmão na DPOC, já que este modelo oferece informações associadas às propriedades resistivas do sistema respiratório e sobre a histeresividade, que reflete o aumento da heterogeneidade e mudanças na estrutura pulmonar. São também oferecidas informações referentes ao fator de amortecimento; associado à deformidade parenquimal e a elastância (31, 36).

#### **Capacidade Funcional**

As anormalidades funcionais associadas à DPOC causam dispneia aos esforços, redução da capacidade de exercício e má qualidade de vida (37). O teste AVD–Glittre é um teste eficaz, de fácil aplicação, válido e confiável para avaliar a capacidade funcional na DPOC (38). Pode ser considerado mais descritivo do que o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) para avaliar capacidade funcional, pois envolve, além da caminhada, atividades como se sentar e se levantar de uma cadeira, subir e descer degraus e movimentos de braço com suporte de peso, tarefas consideradas difíceis para esses pacientes (39). Esse método é sensível e específico para distinguir pacientes com DPOC com capacidade funcional normal ou anormal (40).

A perda de força muscular está diretamente ligada ao desempenho físico, mobilidade e funcionalidade em pacientes com DPOC. O teste de preensão manual

mostrou-se válido na avaliação da força e é considerado barato, simples, fácil e pode ser realizado com um instrumento de medida portátil (41-43).

Neste contexto, o presente trabalho foi dividido em duas fases, conforme descritas a seguir.

#### Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

Um estudo prévio do nosso grupo mostrou que os parâmetros fator de amortecimento, histeresividade e elastância, do modelamento de ordem fracionária são adequados para descrever os efeitos iniciais da DPOC, observados em indivíduos com doença leve (29). No entanto, não há estudos na literatura avaliando a descrição dos efeitos da DPOC em estágios avançados usando os modelamentos citados. A contribuição para o entendimento da fisiopatologia da DPOC e o uso diagnóstico desses modelos ainda não foram investigados.

Assim, os principais objetivos da fase 1 deste estudo foram 1) analisar o potencial da oscilometria respiratória combinada com os modelos eRIC e FrOr nas diferentes classificações da DPOC; e 2) determinar os melhores parâmetros para o diagnóstico dos diferentes estágios da doença.

#### Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

Os testes de AVD-Glittre e de preensão manual têm potencial para elucidar as significados clínicos dos parâmetros oscilométricos. Alguns relatos recentes investigam a associação dos índices oscilométricos com a alteração do TC6 durante e após a reabilitação pulmonar (44) e a tolerância ao exercício na DPOC (45, 46). No entanto, as relações entre os parâmetros oscilatórios e AVD-Glittre e o teste de

preensão manual não foram avaliados, e a associação de oscilometria e capacidade funcional não são totalmente compreendidas.

Com base nas considerações supracitadas, os objetivos da fase 2 do estudo foram (1) investigar a associação entre os parâmetros oscilométricos e as alterações das AVD–Glittre e o teste de preensão manual; (2) avaliar a acurácia da oscilometria como preditor de capacidade funcional anormal na DPOC.

#### 1.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Cerca de 7.000 substâncias químicas são encontradas no fumo do cigarro. A presença dessas substâncias no sistema respiratório provoca hiperplasia e metaplasia do epitélio, proliferação fibrótica, ruptura dos septos alveolares e espessamento das paredes arteriolares (47). O hábito de fumar tem estreita relação com o desenvolvimento da DPOC, as alterações são proporcionais ao número de cigarros diários e ao tempo de tabagismo (47, 48).

Em indivíduos sem doenças pulmonares os processos de reparo do sistema respiratório acontecem quando não há mais interação com os agentes nocivos, restaurando dessa forma as estruturas e funções, mas isso não ocorre no pulmão dos fumantes. Inflamação persistente das vias aéreas, aumento do estresse oxidativo e desequilíbrio protease-antiprotease, são os principais fenômenos envolvidos na progressão da doença (8).

A doença é causada pelo tempo de exposição a gases e partículas nocivas inalatórias, sendo responsável por 80 a 90% dos casos nos países desenvolvidos (2, 6, 49). A DPOC é uma doença evitável, que tem por característica a persistente limitação do fluxo aéreo que é usualmente progressivo e associado com uma resposta inflamatória crônica nas vias aéreas e no pulmão (1, 50).

Como citado anteriormente na introdução, a limitação do fluxo aéreo característica da doença é causada basicamente por quatro grandes mecanismos: a perda da elasticidade e a destruição alveolar, como resultado do enfisema; diminuição dos calibres das vias aéreas e obstrução das pequenas vias aéreas com secreção, resultado da bronquite crônica (2). A lesão inicial induzida pelo fumo nos pulmões humanos parece estar nas pequenas passagens de ar condutoras e nos alvéolos circundantes. Quando os alvéolos são danificados ou perdidos, a estrutura elástica de suporte do pulmão é reduzida. Isso resulta tanto na perda da retração elástica quanto no aumento da resistência das vias aéreas, uma vez que as vias aéreas não estão mais presas pelas forças de tração radial dos anexos alveolares circundantes. A inflamação presente nas pequenas vias aéreas e a remodelamento das vias aéreas também reduzem o lúmen das vias aéreas (51).

Os principais sintomas apresentados são: tosse, secreção, sibilos e dispneia, sendo o último o sintoma mais evidente na DPOC, já que é a principal razão pela busca de ajuda médica por parte dos pacientes. Os sinais e sintomas aumentam com o número de cigarros fumados e são persistentes e progressivos (52).

Observa-se que a deterioração na função pulmonar na DPOC está associada diretamente com o número de maços-anos consumido (24). É provável que a DPOC aumente nos próximos anos devido ao alto índice de prevalência de tabagismo e envelhecimento populacional em muitos países (1).

A DPOC é uma doença progressiva que usualmente começa a se manifestar no sistema respiratório antes de ser diagnosticado clinicamente (53). Pode acontecer um subdiagnóstico quando os sintomas não interferem nas atividades de vida diária, geralmente em estágios mais leves da doença (26).

#### 1.2 Fisiopatologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Os principais componentes da DPOC são o enfisema e a bronquite crônica (52), descritos em maior detalhe nas próximas seções.

#### 1.2.1 Enfisema

As complicações causadas pelo enfisema foram descritas pela primeira vez em 1834 (54). O enfisema tem como definição anatômica a presença da dilatação dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, resultando da destruição das suas paredes (55). A fumaça do cigarro causa estresse oxidativo, que causa inflamação, apoptose e autofagia, e desequilíbrio protease-antiprotease, resultando na destruição pulmonar (56).

Vários tipos de enfisema são conhecidos (figura 1). O enfisema panacinar é caracterizado pela distensão e destruição em todo o lóbulo pulmonar, a doença é mais evidenciada no pulmão adjacente ao septo interlobular – enfisema parasseptal. Em outros pacientes, desenvolvem-se o enfisema bolhoso (55).

O enfisema centriacinar é mais evidenciado nos ápices pulmonares, mas se estende inferiormente com a progressão da doença (55). Esse tipo de enfisema é o mais comum em tabagistas, e no estágio leve da doença não costuma apresentar sintomas clínicos (55, 57).

Normal Centroacinar Panacinar

Figura 1 - Enfisemas centriacinar e panacinar

Legenda: A: alvéolos; BR: bronquíolos respiratórios; BT: bronquíolos terminais.

Fonte: (55).

O fumo é um agente patogênico importante, que estimula os macrófagos para que ocorra a liberação de substâncias quimioatrativas de neutrófilos ou reduza a atividade dos inibidores da elastase (55, 58). Sob condições de exposição à fumaça, células epiteliais e células inflamatórias recrutadas produzem proteinases e oxidantes que causam danos pulmonares por apoptose das células septais alveolares e destruição da matriz extracelular. A morte das células do septo alveolar resulta no desenvolvimento de enfisema (56). O grau de obstrução do fluxo aéreo está principalmente relacionado com o número dessas células presentes na secreção (55, 58).

#### 1.2.2 <u>Bronquite Crônica</u>

A bronquite crônica tem como característica a presença de elevada produção de muco na árvore brônquica, sendo suficiente para ser o motivo de expectoração excessiva por pelo menos três meses ao ano e por pelo menos dois anos consecutivos (55). O fumo também é o principal responsável por esta condição (55).

A bronquite crônica é causada pela superprodução e hipersecreção de muco pelas células caliciformes, o que leva ao agravamento da obstrução do fluxo aéreo

por obstrução do lúmen das pequenas vias aéreas, remodelamento epitelial e alteração da tensão superficial das vias aéreas predispondo ao colapso (59). A inflamação está localizada no epitélio das vias aéreas centrais onde se prolonga ao longo das glândulas produtoras de muco. Este processo também está correlacionado com um defeituoso sistema mucociliar e à ruptura da barreira epitelial promovida pelo sistema de defesa (57). A bronquite crônica também demonstrou aumentar o risco de exacerbação em paciente com DPOC (59).

#### 1.3 Espirometria na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A espirometria é um teste fisiológico, utilizado mundialmente, que mensura o volume pulmonar de um indivíduo a partir de uma manobra de esforço máximo (60).

A espirometria é uma ferramenta utilizada no diagnóstico e avaliação da severidade em pacientes com DPOC (1, 61). Permite mensurar os fluxos e volumes pulmonares, com exceção da capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR) (62). Nos pacientes com DPOC o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado como porcentagem da capacidade vital forçada (VEF/CVF%) e o fluxo médio expiratório forçado (FEF 25-75%) se encontram diminuídos (55).

O declínio no VEF<sub>1</sub> está relacionado ao espessamento das paredes das pequenas vias aéreas e à obstrução destas vias por muco. Nas fases mais avançadas da doença obstrutiva também está relacionado com alterações nas vias aéreas mais centrais. Encontra-se redução da CVF, porque as vias aéreas fecham prematuramente na expiração ainda com um volume pulmonar muito alto, o que leva ao aumento do VR, mensurado pela pletismografia de corpo inteiro (8, 55).

#### 1.4 Capacidade funcional

O estado funcional caracteriza a capacidade do corpo em suprir suas demandas metabólicas usuais (63). A intolerância ao exercício é uma manifestação comum em pacientes com DPOC, contribuindo com a perda da capacidade funcional e interferindo na capacidade de execução de atividades de vida diária (AVDs) (64, 65). A redução na tolerância ao exercício está relacionada a diversos fatores, entre eles, limitação ventilatória, ineficácia das trocas gasosas, fraqueza da musculatura periférica, alterações no metabolismo e composição dos músculos periféricos (64). As limitações da capacidade de se exercitar e realizar atividades cotidianas estão diretamente relacionadas à redução da qualidade de vida, maior frequência de exacerbações e internações e aumento da mortalidade. Portanto, é um aspecto essencial da rotina de avaliação nos indivíduos com DPOC (63, 66).

O objetivo do teste funcional é representar de forma mais adequada as AVDs, melhorando a qualidade da avaliação física, sua confiabilidade e aplicabilidade em ambiente clínico. A capacidade funcional e as limitações de desempenho nas atividades da vida diária podem ser mais bem previstas a partir de testes que reproduzem as atividades diárias, no lugar de testes com componentes isolados, como velocidade da marcha ou distância percorrida, avaliadas no teste de caminhada de seis minutos (67).

Skumlien et al. desenvolveram o teste AVD-Glittre, que é reprodutível e responsivo a um programa de reabilitação pulmonar. Este teste é caracterizado por atividades como sentar e levantar de uma cadeira, caminhar, subir e descer escadas e realizar atividades com os braços sem apoio. Portanto, o teste AVD-Glittre pode fornecer informações adicionais sobre a capacidade de realizar AVDs, principalmente em pacientes com DPOC mais grave. Uma vez que o ritmo a ser realizado é selecionado pelo próprio paciente (38, 64). O teste já se mostrou válido, confiável e capaz de refletir a percepção de limitação funcional (40).

As alterações nos pacientes com DPOC também levam à disfunção do músculo esquelético. A força muscular é comumente medida usando a dinamometria. Em pacientes com DPOC, a inatividade física associada à disfunção dos músculos respiratórios e periféricos é um fator prognóstico significativo de mortalidade por todas as causas (68).

A força de preensão palmar tem sido utilizada como um importante índice de baixa força muscular para diagnosticar a sarcopenia, pois a força de preensão palmar

é um indicador de força muscular geral. Devido à facilidade de uso, o teste de preensão palmar é recomendado para uso rotineiro nas clínicas (69, 70). A força de preensão manual é uma medida simples da força dos músculos dos membros superiores e várias comorbidades respiratórias e cardiovasculares estão associadas à redução da força de preensão manual (71).

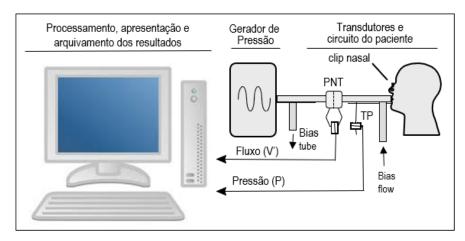
Martinez et al. mostraram que fumantes com DPOC frequentemente apresentam baixa força de preensão palmar, e que independente do índice de massa corporal (IMC), a força de preensão palmar se associa fortemente com marcadores de composição corporal e com medidas de função pulmonar e estrutura pulmonar, em particular espessura das vias aéreas (72).

#### 1.5 Oscilometria Respiratória

A FOT consiste em um método não invasivo, que requer pouca colaboração dos pacientes, de simples execução, além de possuir um tempo reduzido para realização do teste em relação aos demais exames de função pulmonar (18, 25, 73). Uma das principais vantagens da FOT são os parâmetros que descrevem as propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório. Estes parâmetros complementam as informações obtidas pelos métodos tradicionais de avaliação pulmonar, contribuindo para o aumento do conhecimento fisiopatológico relacionado às disfunções respiratórias (18, 30, 36).

Nessa técnica, como demonstrado na Figura 2, o sistema aplica sinais senoidais de pressão no sistema respiratório por meio de um gerador externo, com frequências múltiplas inteiras de 2 Hz compreendidas entre 4 e 32 Hz. A medição da pressão aplicada e do fluxo resultante permite estimar a impedância respiratória (Zrs) por meio da análise da Transformada de Fourier (*F*) destes sinais. Assim, pela razão entre as transformadas dos sinais de pressão (P) e vazão respiratória (V') podemos obter a impedância respiratória [Zrs = F(P)/F(V')] (74).

Figura 2 - Esquema simplificado da Técnica de Oscilações Forçadas



Legenda: PNT – Pneumotacógrafo; TP - Transdutor de pressão.

Fonte: (75)

Durante os exames, os voluntários permanecem sentados, com a cabeça em posição neutra, utilizam um clip nasal, mantém uma respiração espontânea através de um bocal e devem apoiar firmemente as bochechas e o queixo com as duas mãos a fim de minimizar o shunt de vias aéreas superiores (figura 3).

Para este fim, são necessários cerca de cinco testes, com duração de 16 segundos, adotando a média dos 3 exames utilizados como resultado (18, 76). Para ser aceitável, o teste deve estar livre de pausas respiratórias e apresentar volumes correntes estáveis. Artefatos como tosse, deglutição e vazamentos são identificados observando os sinais de pressão e fluxo. A função de coerência mínima, utilizada de modo a reduzir a interferência dos sinais respiratórios nos resultados, foi de 0.9 (75). O número de medições tecnicamente aceitáveis usadas para determinar um valor médio afetará a variabilidade do teste. Recomenda-se o uso de pelo menos três repetições, que são consideradas aceitáveis após a aplicação de critérios de qualidade especificados: inspeção visual, coeficiente de variação (CV) e processamento automatizado de sinal. Recomenda-se que as três repetições usadas para derivar os índices tenham um CV de Rrs, na frequência de oscilação mais baixa de ≤10% em adultos e ≤15% em crianças, embora atualmente não haja dados publicados para apoiar esses pontos de corte. O uso de um CV arbitrário para selecionar repetições para calcular índices forçará a seleção de valores próximos uns dos outros e excluirá valores periféricos (18).



Figura 3 – Voluntário realizando o exame da Oscilometria Respiratória

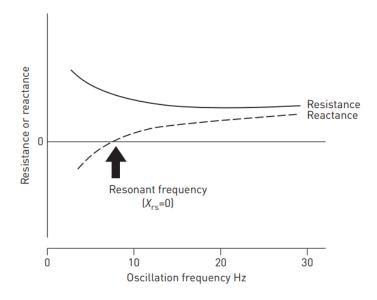


Fonte: Arquivo do Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ

#### 1.6 As curvas de impedância respiratória

A impedância do sistema respiratório é descrita a partir da interpretação dos componentes envolvidos na análise das curvas de resistência (Rrs) também chamada de componente real ou em fase do sistema, e reatância (Xrs), denominada componente imaginário ou fora de fase, que representam as forças elásticas e inertivas do sistema respiratório (Figura 4) (74, 77, 78).

Figura 4 – Diagrama de dependência de frequência da resistência e da reatância



Fonte: (18)

A Rrs representa todos os elementos que se opõem ao fluxo aéreo mobilizado no ato respiratório, tais como: vias aéreas superiores, parênquima pulmonar, vias aéreas inferiores e caixa torácica (18, 74).

O componente imaginário da impedância respiratória (Xrs) é utilizado para descrever os parâmetros relacionados ao acúmulo de energia no sistema respiratório (25). A reatância descreve os efeitos da complacência e da inertância respiratórias. Em frequências mais baixas a reatância assume valores negativos devido ao predomínio da complacência do sistema. Quando ocorre a anulação entre forças elásticas e inertivas que se opõem, ocorre a frequência de ressonância (fr). Após ultrapassar o ponto zero, a reatância assume valores positivos com o aumento da frequência, sofrendo influência predominante das propriedades inertivas do sistema (25, 77, 79).

#### 1.7 Modelamento do sistema respiratório

Análises de impedância multifrequência empregando modelos com circuitos elétricos equivalentes permitem descrever detalhadamente o sistema respiratório. Esses modelos nos permitem obter informações adicionais sobre as mudanças anatômicas ou fisiopatológicas que ocorrem nas doenças respiratórias. Além de

serem úteis para aprofundar nossa compreensão da biomecânica respiratória, os parâmetros obtidos a partir destes modelos podem melhorar a detecção, diagnóstico e tratamento de diferentes doenças pulmonares (25).

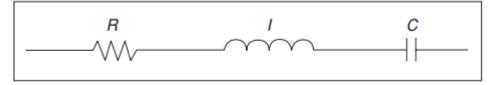
Um análogo elétrico para os componentes mecânicos foi apresentado por DuBois (16). Neste caso, os termos equivalentes são os seguintes:

Mecanoacústico		Elétrico
Fluxo de ar	=	Corrente elétrica
Pressão do ar	=	Potencial elétrico
Resistência	=	Resistência
Complacência	=	Capacitância
Inertância	=	Indutância

Fonte: (16)

Um dos modelos mais simples usados na literatura é o modelo RIC (Figura 5). A resistência das vias aéreas (R), a inércia pulmonar (I) e a complacência dos alvéolos (C) são modeladas como um circuito simples de três elementos. O modelo de um compartimento é a maneira mais simples de descrever o processo ventilatório, os pulmões agem como um compartimento único e uniforme (80).

Figura 5 – Modelo RIC



Legenda: A resistência das vias aéreas (R), a inércia pulmonar (I) e a complacência dos alvéolos (C). Fonte: (80)

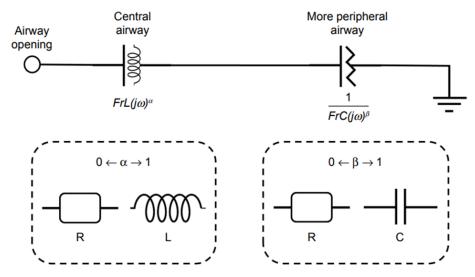
Os modelos de ordem fracionária (Figura 6) foram propostos recentemente, permitindo descrever de forma mais detalhada o comportamento dinâmico de sistemas vivos. No caso particular do sistema respiratório, estes modelos ajudam a obter uma nova visão sobre os mecanismos associados às alterações do pulmão doente (36, 76, 81). Estes modelos oferecem informações associadas às propriedades resistivas do sistema respiratório e sobre a histeresividade, que reflete o aumento da heterogeneidade e mudanças na estrutura pulmonar. São também oferecidas

informações referentes ao fator de amortecimento, associado à deformidade parenquimal, e a elastância (36, 76, 81).

As ferramentas do cálculo do modelamento FrOr suportam modelos matemáticos que em muitos casos descrevem com mais detalhe a resposta dinâmica dos sistemas vivos. Esta metodologia ajuda a obter novos insights sobre o mecanismo da periferia pulmonar da doença e também podem usados para classificar os pacientes (36).

Estes modelos usualmente incluem uma inertância fracionária (FrL) e uma complacência fracionária (FrC). Uma descrição simplificada da capacidade dos termos fracionários de representar as propriedades respiratórias resistivas e reativas, dependendo dos valores de  $\alpha$  e  $\beta$ , também é descrita nesta Figura. R está associado ao termo de ordem fracionária nos valores de resistência; L descreve a influência da FrL na reatância, enquanto C descreve a influência da FrC na reatância.

Figura 6 – Descrição simplificada dos elementos empregados no modelo de ordem fracional



Legenda: Resistência (R), Inertância (L), Complacência (C).

Fonte: (29)

## 1.8 Estudos anteriores usando a Oscilometria Respiratória na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A FOT foi aplicada por diversos pesquisadores para obter uma análise detalhada da mecânica respiratória em fumantes e pacientes com DPOC em comparação com não fumantes. Grimby et al., (1968) investigaram 15 pacientes com diferentes graus de DPOC utilizando oscilações de 3, 5, 7 e 9 Hz. Os autores observaram a dependência da frequência de resistência e complacência, os quais foram interpretados como efeitos da distribuição desigual das propriedades mecânicas nos pulmões. Concluiu-se que as medidas de resistência respiratória total pelo FOT parecem ser tão úteis para avaliar anormalidades na resistência das vias aéreas quanto às técnicas pletismográficas ou de pressão esofágica (82).

O desenvolvimento de computadores digitais, métodos de análise de sinal baseados na Transformação rápida de *Fourier* e sensores precisos contribuíram para o desenvolvimento de instrumentação sofisticada. No início dos anos 1980, Landser *et al.* mostraram um pequeno aumento nos valores da curva de resistência ao comparar fumantes com não fumantes e concluíram que o FOT teve pouca sensibilidade em detectar os efeitos do tabagismo na função pulmonar (83).

Pasker et al. também avaliaram a função pulmonar em diferentes grupos de indivíduos com e sem distúrbios respiratórios utilizando FOT e espirometria. No grupo de pacientes com doenças obstrutivas (asma, bronquite crônica e enfisema) foram encontradas alterações nos valores da resistência e reatância do sistema respiratório. Os autores enfatizaram que os dados das medidas de impedância por FOT são complementares aos obtidos pela espirometria (84).

Os desenvolvimentos no século XXI começam com Yang e Yang. Esses pesquisadores avaliaram a função pulmonar de 180 não fumantes, 109 fumantes com 18,8 maços-ano e 82 ex-fumantes com 20,3 maços-ano. Eles encontraram resistência significativamente aumentada no grupo de fumantes em comparação com não fumantes. Nenhuma mudança significativa foi encontrada quando comparados não fumantes e ex-fumantes (85).

Dellacà et al. investigaram a hipótese de que a variação da reatância ao longo do ciclo respiratório (inspiratória - expiratória) seria um método sensível e específico para determinar a presença de limitação do fluxo expiratório. Quinze pacientes com DPOC estável e sete indivíduos saudáveis pareados por idade foram estudados. Os pacientes preenchiam os critérios diagnósticos padrão para DPOC e eram atuais ou ex-fumantes. Em resumo, os dados indicaram que a medição da reatância expiratória

durante a respiração pode detectar com segurança respirações que são limitadas por fluxo e, potencialmente, o tempo no qual a limitação de fluxo começa (86).

Di Mango et al. compararam indivíduos saudáveis com um grupo de DPOC classificado de acordo com o grau de obstrução das vias aéreas para avaliar o potencial clínico de FOT na detecção de alterações na mecânica respiratória nesses pacientes. As curvas de Rrs do grupo DPOC foram significativamente maiores do que para o grupo controle. O aumento da obstrução causou um aumento na resistência total, especialmente nas frequências mais baixas. As curvas de Xrs tornaram-se mais negativas de acordo com a obstrução, com as mudanças mais marcantes nas frequências mais baixas. Todos os valores de resistência mostraram mudanças significativas com o grau de obstrução (p<0,0001). Os valores médios de R0 e Rm aumentaram significativamente quando os grupos de pacientes normais e com DPOC com obstrução leve foram comparados. S diminuiu significativamente, mas não houve diferença entre o controle e a DPOC com obstrução leve. Todos os parâmetros mostraram mudanças significativas nos parâmetros reativos (p<0,006). Mostrou-se que aumentando o grau de obstrução, Rrs aumentou e Xrs tornou-se mais negativo. Curiosamente, a resistência mostrou mudanças significativas na condição inicial de obstrução, enquanto nos estágios posteriores, os parâmetros reativos foram mais sensíveis. Esse comportamento é consistente com o padrão misto geralmente desenvolvido nos últimos estágios da DPOC (12).

Com o objetivo de contribuir para a prevenção do desenvolvimento da DPOC, Faria et al investigaram se a FOT seria capaz de identificar as mudanças mecânicas anormais iniciais associadas ao hábito de fumar. O estudo incluiu medidas de FOT e espirometria em grupos de não fumantes e fumantes. Enquanto os parâmetros espirométricos estavam ainda em níveis normais, mostrando pequenas reduções não significativas, os parâmetros da FOT apresentaram maiores alterações. Observou-se que R0, frequência de ressonância e Z4Hz apresentaram aumentos significativos. Foram observados também valores significativamente mais negativos em Xm e valores mais reduzidos de Cdin. A análise da área sob a curva característica de operação do receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) mostrou que R0, Cdin e Z4 Hz apresentaram acurácia diagnóstica igual ou superior a 75%, evidenciando que esses parâmetros podem ser úteis no diagnóstico clínico de anormalidades precoces o hábito de fumar. Essas descobertas fornecem evidências de dois pontos importantes: 1) a FOT pode ser mais sensível que a espirometria na

identificação das anormalidades precoces associadas ao tabagismo e 2) este método pode ajudar no *screening* de fumantes que possam desenvolver DPOC (24).

Faria et al também realizaram uma análise comparativa da acurácia diagnóstica dos parâmetros da FOT e espirometria em voluntários apresentando diferentes números de maços-ano consumidos: um grupo controle e fumantes classificados como: 20, 20-39, 40 a 59 e >60 maços-ano. As alterações anormais precoces decorrentes do tabagismo foram adequadamente identificadas nos voluntários com <20 maços-ano pela FOT. A análise ROC mostrou uma exatidão significativamente maior para o FOT (P<0,01). Comparações em grupos com maior consumo de tabaco (20–39, 40–59 e >60 maços-ano) revelaram exatidões diagnósticas similares para a FOT e a espirometria. Este trabalho forneceu evidências adicionais de que a FOT pode ajudar no diagnóstico de anormalidades respiratórias precoces relacionadas ao tabagismo (<20 maços-ano). Além disso, há também evidências de que a FOT tem exatidão semelhante à espirometria no diagnóstico de anormalidades mais avançadas (20-39, 40-59 e ≥ 60 maços-ano) (87).

lonescu et al. compararam grupo saudável e DPOC aplicando modelos de fase constante a dados de FOT dentro da faixa de 4-48 Hz. Alterações na mecânica respiratória de pacientes saudáveis e com DPOC foram observadas com modelos de fase constante de quatro e cinco parâmetros. O amortecimento tecidual (p<0,01), a elastância tecidual (p<0,02) e a histeresividade tecidual (p<0,01) apresentaram diferenças significativas entre os grupos saudável e DPOC. Os autores concluíram que os valores do modelo utilizado são sensíveis a variações entre pulmões saudáveis e com DPOC (32).

Silva et al avaliaram a acurácia diagnóstica da função pulmonar oscilométrica de monofrequência em fumantes e pacientes com DPOC. Esses estudos avaliaram a impedância respiratória média intra-respiratória (Zrs) durante a inspiração, expiração e dependência do ciclo respiratório. Impedância no início da inspiração e expiração, bem como impedância pico-a-pico, também foram analisadas. Em geral, os parâmetros de Zr dentro da respiração apresentaram correlações significativas moderadas à boas com os índices espirométricos de obstrução das vias aéreas. Em contraste com os controles e os fumantes, os pacientes com DPOC apresentaram diferenças expiratório-inspiratórias significativas. Esses resultados indicam que a DPOC induz a dependência do ciclo respiratório que é proporcional ao grau de obstrução ao fluxo aéreo. Outro achado importante desses estudos é que as Zrs

observadas em diferentes fases do ciclo respiratório podem ser úteis na detecção da DPOC (88, 89).

Ribeiro et. al. avaliaram o desempenho da FOT para o diagnóstico precoce dos efeitos do tabagismo e da DPOC. As contribuições dos modelos de ordem inteira e de ordem fracionária também foram avaliadas nesse estudo. Foram analisados 120 indivíduos, onde 40 fizeram parte do grupo controle, 40 no grupo tabagistas (20,3 ± 9,3 maços-ano) e 40 pacientes com DPOC leve. Como principais resultados observouse que os parâmetros tradicionais de FOT e os modelos de ordem inteira e de ordem fracionária forneceram uma descrição consistente da fisiopatologia da DPOC. A DPOC leve introduziu aumentos significativos na inertância de ordem fracionária, fator de amortecimento e histeresividade (p<0,0001). Esses parâmetros foram significativamente correlacionados com os parâmetros espirométricos de obstrução central e de pequenas vias aéreas (P<0,0001). As análises de acurácia diagnóstica indicaram que os parâmetros FOT e a modelagem de ordem inteira podem identificar adequadamente essas alterações (AUC>0,8). O uso da modelagem de ordem fracionária melhorou significativamente esse processo (P<0,05), permitindo o diagnóstico precoce de fumantes e pacientes com DPOC leve com alta acurácia (AUC>0,9). Os autores concluíram que a modelagem de ordem fracionária melhora nosso conhecimento das modificações que ocorrem nos estágios iniciais da DPOC. Além disso, os achados do estudo citado fornecem evidências de que esses modelos podem desempenhar um papel importante no diagnóstico precoce da DPOC, o que é crucial para melhorar o manejo clínico da doença (29).

# 2 **MATERIAIS E MÉTODOS**

A seguir as formas de desenvolvimento são apresentadas detalhadamente para cada uma das duas fases da presente pesquisa, conforme apresentadas nos respectivos trabalhos publicados (ANEXO A e B).

## 2.1 Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

# 2.1.1 <u>Desenho do estudo</u>

Os exames de oscilometria respiratória e espirometria foram avaliados no Laboratório de Instrumentação Biomédica do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LIB/UERJ). O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Anexo C). Previamente aos testes, os voluntários foram informados sobre a pesquisa e deram seu consentimento por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D).

Para o grupo controle, voluntários saudáveis foram recrutados. Apresentavam mais de 40 anos, não fumantes, sem histórico de infecções respiratórias nos últimos trinta dias no momento dos exames, sem doenças pulmonares, cardiovasculares ou ortopédicas, clinicamente estáveis e com exames de espirometria e oscilometria respiratória compatíveis com a normalidade (81, 90). Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios GOLD (1). Foram estudados pacientes acima de 40 anos com diagnóstico prévio de DPOC, nos estágios leve, moderado, grave e muito grave da doença. Não apresentavam histórico de infecções respiratórias nos últimos trinta dias no momento dos exames e nenhum histórico de doenças cardiovasculares ou ortopédicas. Antes da realização dos exames, todos os pacientes tomavam sua medicação habitual, exceto o uso de broncodilatadores (BD), para evitar interferência na avaliação, conforme estabelecido pela ATS/ERS (91).

Todos os exames foram realizados por um operador devidamente qualificado e experiente. Todos os sujeitos da pesquisa foram orientados a evitar grandes refeições antes da realização dos exames. Foram avaliados os seguintes parâmetros espirométricos: Capacidade Vital Forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), relação VEF<sub>1</sub>/CVF, Fluxo Expiratório 25-75% (FEF25-75%) e relação FEF25-75/CVF.

# 2.1.2 <u>Medições de Impedância Respiratória</u>

Para avaliação da mecânica respiratória, foi realizada uma oscilometria respiratória multifrequencial, onde foram aplicadas oscilações de pressão na faixa de frequência de interesse (4–32 Hz), com amplitude de aproximadamente 1 cmH<sub>2</sub>O produzida por um alto-falante acoplado ao sistema respiratório através de um bocal de uso individual. Os sinais de fluxo e pressão resultantes foram medidos perto da boca por um pneumotacógrafo e um transdutor de pressão, respectivamente.

Durante os exames, os voluntários permanecem sentados com a cabeça em posição neutra, usam um clipe nasal, mantêm a respiração espontânea através de um bocal e devem apoiar firmemente as bochechas e o queixo com as duas mãos para minimizar o shunt. Foram realizados três testes, cada um com duração de 16 segundos, adotando-se como resultado o escore médio. Para ser considerado aceitável, o teste deve ser livre de pausas respiratórias e apresentar volumes correntes estáveis. Artefatos comuns, como tosse, deglutição e vazamentos, foram identificados observando os sinais de pressão e fluxo. O ruído pseudoaleatório forçado utilizado neste estudo foi composto por uma faixa de frequência entre 4 e 32 Hz. Para excluir valores periféricos, o coeficiente de variabilidade na frequência de oscilação mais baixa (4Hz) dos três testes utilizados foi ≤10%. Para reduzir a influência da respiração espontânea, a função de coerência mínima (FC) para resultados aceitáveis foi de 0,9. Os exames foram repetidos até que todas as frequências analisadas tivessem esse valor mínimo de FC.

As curvas de resistência respiratória (Figura 7) foram submetidas à análise de regressão linear na faixa de 4 a 16 Hz, o que permitiu obter a resistência respiratória extrapolada em 0 Hz (R0), e a dependência de frequência de Rrs expressa como a inclinação (S) da relação linear entre a impedância resistiva e a frequência. Também calculamos a resistência média (Rm) nesta faixa de frequência. A resistência no intercepto (R0), está relacionada com a resistência total do sistema respiratório (77). R0 descreve a faixa de baixa frequência, refletindo a resistência newtoniana do sistema respiratório. Isso inclui a resistência newtoniana das vias aéreas e resistência tecidual originada do pulmão e da parede torácica, juntamente com o efeito da redistribuição de gases (pendelluft) (25, 29, 76, 92).

A análise da inclinação da reta de resistência, ou também denominado coeficiente angular da curva de resistência (S) fornece dados sobre a não homogeneidade do sistema respiratório e a complacência das vias aéreas centrais (77). Em sujeitos saudáveis, esse parâmetro apresenta valores próximos à zero. Já em indivíduos com comprometimento pulmonar, as diferenças nos valores de resistência com o aumento da frequência tornam-se mais visíveis (25, 30). S descreve a mudança de resistência com frequência e está relacionado a não homogeneidades do sistema respiratório (93), enquanto Rm está relacionado com a resistência na faixa de frequência média, que é sensível ao calibre das vias aéreas, traduzindo o comportamento das resistências ligadas as vias aéreas mais centrais (25, 74, 76). Não há um consenso na literatura sobre quais são os melhores parâmetros para interpretar as curvas de impedância respiratória. Para contribuir na elucidação dessa questão, outros parâmetros de resistência respiratória amplamente utilizados também foram analisados: as resistências em 4 Hz (R4), 12 Hz (R12) e 20 Hz (R20), representando os espectros de baixa, média e alta frequência, respectivamente, e a dependência de frequência da resistência, que foi representada como a diferença entre R4 e R20 (R4-R20) (76).

A parte imaginária da impedância (Figura 8) foi interpretada por meio de cinco índices: reatância média (Xm), frequência de ressonância (fr) e complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin), módulo de impedância e área sob a curva de reatância (Ax). A reatância média foi calculada usando a faixa de frequência de 4 a 32 Hz e descreve a heterogeneidade do sistema respiratório, levando em consideração tanto os efeitos das propriedades elásticas quanto inertivas, sendo usualmente relacionada a não homogeneidade do sistema respiratório (11, 22, 25, 92). A frequência na qual Xrs se torna zero é conhecida como frequência de ressonância (11). Esse parâmetro também reflete as alterações na homogeneidade das vias aéreas que reduzem a complacência dinâmica. Quanto maior é o valor desse parâmetro, maior o nível de obstrução ou restrição pulmonar do indivíduo (77). A área sob a curva de reatância (Ax) foi calculada a partir da área do triângulo composto pela frequência mais baixa (4 Hz) associada à reatância nesta frequência (X4) e a fr (18). E descreve a falta de homogeneidade do sistema respiratório (76).

Cdin reflete a complacência total do sistema respiratório, incluindo complacência das vias aéreas, complacência da parede torácica e complacência pulmonar. Esse parâmetro também está relacionado à homogeneidade do sistema

respiratório. Logo, caso haja aumento da resistência das vias aéreas ou perda do recuo elástico haverá diminuição da complacência dinâmica (74). Com base na mesma curva de Xrs, a complacência dinâmica do sistema respiratório é calculada, através da reatância em 4 Hz (X4), de acordo com a fórmula descrita abaixo (22, 25, 94):

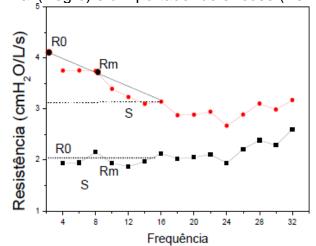
$$Cdin = \frac{-1}{2\pi f X4} \tag{1}$$

A mesma faixa de frequência descrita anteriormente é utilizada para avaliar o valor absoluto da impedância do sistema respiratório em 4 Hz (Z4), que é obtida a partir da avaliação da resistência e da reatância do sistema respiratório nesta mesma frequência, segundo a equação descrita abaixo (25):

$$Z4 = \sqrt{R4^2 + X4^2} \tag{2}$$

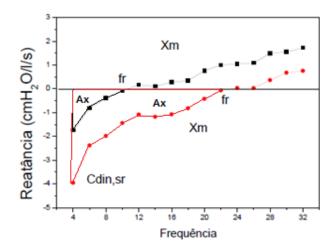
Este parâmetro está associado ao trabalho realizado pelos músculos respiratórios para superar as propriedades elásticas e resistivas, e promover a movimentação do ar no sistema respiratório. Também está relacionado com a fadiga e a dispneia (22, 25), descrevendo assim a carga mecânica total do sistema respiratório (94).

Figura 7 – Representação gráfica do componente real do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros resistivos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (Negro) e um portador de silicose (Vermelho)



Legenda: R0: resistência no intercepto; Rm: resistência média; S: inclinação da curva de resistência. Fonte: (22)

Figura 8 – Representação gráfica do componente imaginário do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros reativos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (preto) e um portador de silicose (vermelho)



Legenda: fr: frequência de ressonância; Xm: reatância média; Cdin: complacência dinâmica; Ax: área sob a curva de reatância.

Fonte: (22)

### 2.1.3 Modelagem Respiratória de Ordem Inteira

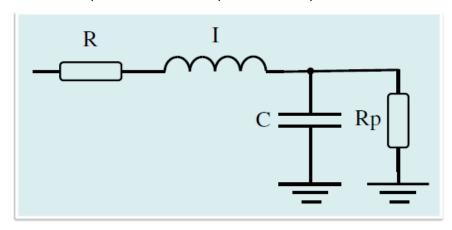
O modelo RIC estendido (eRIC) (Figura 9) foi sugerido como um modelo que apresenta melhorias em comparação com o modelo RIC. Este modelo fornece indicadores sensíveis da função pulmonar e tem a capacidade de diferenciar entre condições de vias aéreas obstruídas e não obstruídas (30).

Nestes modelos, R é o análogo da resistência da via aérea central, Rp descreve a resistência periférica, e I e C estão associados à inércia e complacência pulmonar, respectivamente (25, 30, 76). No caso particular do modelo eRIC, a resistência periférica (Rp) permite observar a dependência em frequência dos dados típicos da

componente de impedância real, que estão além da capacidade do modelo RIC tradicional. A justificativa fisiológica para esse componente adicional é que ele descreve a resistência apresentada pelas pequenas vias aéreas do sistema respiratório (25).

Este componente adicional descreve a resistência apresentada pelas pequenas vias aéreas no sistema respiratório. Neste estudo, também avaliamos a resistência total (Rt=R+Rp), que inclui os efeitos das vias aéreas centrais e periféricas (30).

Figura 9 - Representação elétrica de um modelo de dois compartimentos usado para analisar a impedância respiratória



Legenda: A resistência (R), a indutância (I) e a capacitância (C) são os análogos de resistência respiratória, inércia e complacência, respectivamente. Rp representa a resistência periférica. Fonte: (30)

# 2.1.4 <u>Modelagem Respiratória de Ordem Fracionada</u>

O modelo de ordem fracionária (FrOr) utilizado é descrito na Equação 1. Esse modelo foi o que apresentou melhor desempenho em um estudo comparativo que investigou o uso de vários modelos fracionários na asma (36). Inclui uma inércia dependente da frequência (FrL), que leva em consideração a capacidade de termos fracionários de aproximar as propriedades resistivas ( $0 \le \alpha \le 1$ ) e um componente relacionado às vias aéreas mais periféricas descrito como uma impedância de fase constante na forma de uma complacência fracionária (FrC) associada a um coeficiente fracionário ( $0 \le \beta \le 1$ ).

$$Z_{FrOr} = FrL(j\omega)^{\alpha} + \frac{1}{FrC(j\omega)^{\beta}}$$
(1)

Esses resultados foram interpretados fisiologicamente usando o fator de amortecimento (G, equação 2), elastância (H, equação 3) e histerese (η, equação 4), conforme descrito abaixo (29, 76):

$$G = \frac{1}{C}\cos\left(\frac{\pi}{2}\right)\beta\tag{2}$$

$$H = \frac{1}{C} \sin\left(\frac{\pi}{2}\right) \beta \tag{3}$$

$$\eta = \frac{G}{H} \tag{4}$$

O fator de amortecimento está associado à dissipação de energia no sistema respiratório, enquanto H reflete o armazenamento de energia potencial elástica (elastância). A histeresividade descreve a heterogeneidade da ventilação pulmonar (36, 81).

Os parâmetros dos modelos eRIC e FrOr foram estimados por meio do programa ModelLIB, desenvolvido no LIB/UERJ utilizando o ambiente LABVIEW™ 2018 (National Instruments, Austin, TX). Este programa utiliza o algoritmo de Levenberg-Marquardt para determinar o conjunto de parâmetros do modelo que melhor representa os dados de entrada estabelecidos em termos de mínimos quadrados. Juntamente com as estimativas do modelo, esta análise também fornece o cálculo do valor do erro, definido como a raiz quadrada da soma dos erros quadráticos (MSE) nos ajustes de impedância nas curvas real e imaginária (30). Uma nova análise de erro foi realizada usando a distância relativa média do modelo e os valores medidos de resistência e reatância (Rd), de acordo com o procedimento utilizado por Oostveen et al (95).

# 2.1.5 Análise estatística

Para obter o tamanho amostral necessário para esta fase da pesquisa, foi utilizado o software MedCalc® 13 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). O valor médio utilizado para cálculo foi baseado em estudo anterior (29) e resultados preliminares do presente estudo, assumindo-se erros tipo I e tipo II de 2,5%. Essas análises resultaram em um número mínimo de 45 voluntários no grupo controle e 45 pacientes com casos leves, 26 moderados, 16 graves e 11 muito graves.

As características de distribuição das amostras foram avaliadas pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Quando a amostra apresentou comportamento de distribuição normal (paramétrica), foi utilizado o teste One-Way ANOVA. Por outro lado, quando a distribuição apresentou característica não normal (não paramétrica), utilizou-se o teste ANOVA de Kruskal-Wallis. Para análise entre grupos com distribuição paramétrica foi utilizado o teste t de Student independente e para não paramétrico, Mann Whitney. As análises estatísticas foram realizadas com o programa OriginLab Origin® 8.0 (Microcal Software Inc, Northampton, EUA).

A avaliação da sensibilidade e especificidade por meio da elaboração de curvas ROC foi realizada para identificar o potencial de uso diagnóstico dos parâmetros da oscilometria respiratória em pacientes com DPOC leve, moderados, graves e muito graves. O software utilizado para este cálculo foi o MedCalc® 14.12.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). ROCs com AUC ≥0,80 foram considerados adequadas para uso diagnóstico, enquanto AUC entre 0,90 e 1,00 foram considerados indicativos de alta exatidão diagnóstica (96).

As relações entre o modelo e os parâmetros espirométricos foram analisadas por meio dos coeficientes de correlação de Spearman. Essas análises foram realizadas no GraphPad Prism 7, e a interpretação desses resultados foi baseada na classificação proposta por Dawson e colaboradores (97). Para reduzir as chances de cometer um erro do tipo I, o nível de significância foi corrigido pelo método de Bonferroni modificado, que considera o cálculo de várias correlações (98). Isso foi realizado dividindo-se o valor de p por uma estimativa do número de correlações independentes utilizadas. Em geral, quatro variáveis independentes costumam ser

observadas na análise tradicional da função pulmonar, enquanto duas variáveis independentes estão relacionadas com as características resistivas e reativas da FOT. Como resultado, utilizou-se um nível de significância corrigido relacionado a oito correlações independentes (0,0063=0,05/8).

# 2.2 Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

# 2.2.1 <u>Indivíduos</u>

Foram estudados indivíduos diagnosticados de acordo com os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (1) e com idade superior a 40 anos. Os pacientes não apresentam histórico de infecções respiratórias nos últimos trinta dias no momento dos exames e não têm histórico de doenças cardiovasculares ou ortopédicas. Antes da realização dos exames, todos os pacientes tomavam sua medicação habitual, exceto broncodilatadores (BD), para evitar interferência na avaliação, conforme estabelecido pela ATS/ERS (91).

Indivíduos saudáveis foram avaliados como grupo controle. Estes voluntários estavam clinicamente estáveis e com exames espirométricos e oscilométricos compatíveis com a normalidade (81, 99). Também tinham mais de 40 anos, não fumantes, sem histórico de infecções respiratórias nos últimos trinta dias no momento dos exames, sem doenças cardiovasculares, doenças pulmonares ou ortopédicas.

O estudo envolveu um grupo de pacientes com DPOC com 30 pacientes e um grupo controle formado por 30 sujeitos. Esses números foram baseados em trabalhos anteriores semelhantes na literatura (44, 100).

# 2.2.2 Espirometria

A análise espirométrica foi realizada seguindo os protocolos padronizados pela American Thoracic Society/European Respiratory Society (60, 91). Os parâmetros analisados foram volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), relação VEF1/CVF, e o fluxo expiratório forçado (FEF) entre 25% e 75% da relação CVF (FEF/CVF). Esses parâmetros foram expressos em valores absolutos e em porcentagem dos valores previstos (% do previsto), e os valores de referência foram obtidos a partir das equações de Pereira et al (101). As manobras expiratórias forçadas foram repetidas até que três medidas sequenciais fossem obtidas. Os índices estudados foram obtidos pela melhor curva, que foi selecionada com base nos maiores valores de VEF1 mais CVF. Os dados da função pulmonar foram coletados no pós-teste broncodilatador (102).

O software detectou automaticamente manobras não aceitáveis de acordo com os critérios da ATS, proporcionando controle de qualidade dos exames espirométricos.

### 2.2.3 Oscilometria

Essas medidas foram realizadas por meio de um instrumento previamente descrito (103) de acordo com as recomendações padrão (18). Resumidamente, um sinal senoidal pseudoaleatório com 2 cmH₂O de amplitude pico-a-pico, contendo todos os harmônicos de 2 Hz entre 4 e 32 Hz, foi aplicado por um alto-falante. A entrada de pressão (P) foi medida com um transdutor de pressão Honeywell 176 PC (Microswitch, Boston, MA, EUA), e os fluxos das vias aéreas (V') com um pneumotacógrafo de tela acoplado a um transdutor semelhante. Os sinais foram digitalizados a uma taxa de 1024 Hz por um computador pessoal. A transformada rápida de Fourier (F) foi calculada usando blocos de 4096 pontos com 50% de sobreposição para avaliar a impedância respiratória [Zrs=(F(P)/F(V)')]. Foram realizados três testes aceitáveis de 16s, e o resultado adotado foi o escore médio. Para excluir valores periféricos, o coeficiente de variação da resistência respiratória na menor frequência de oscilação (4 Hz) para as três medidas foi ≤10%. O teste foi considerado aceitável se os voluntários apresentassem volumes correntes e

frequências estáveis e sem pausas. Artefatos comuns como deglutição, tosse e vazamentos foram identificados pela avaliação dos sinais de fluxo e pressão, e a aquisição foi repetida até que três artefatos estáveis e sem artefatos fossem obtidos. Apenas exames com função de coerência ≥0,9 em toda a faixa de frequência estudada foram aceitos para reduzir a influência da respiração espontânea.

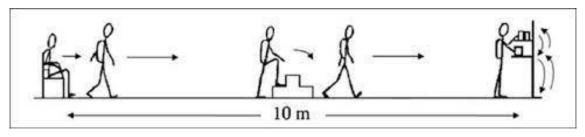
A interpretação dos resultados oscilométricos foi realizada de acordo com normas internacionais recentes (18). Avaliamos a resistência em 4 e 20 Hz (R4 e R20, respectivamente), relacionada à resistência newtoniana das vias aéreas e tecidual e a "delayed resistance" das vias aéreas resultante da redistribuição de gases. A diferença entre R4 e R20 (R4-R20) foi avaliada como indicador da dependência da resistência respiratória com a frequência. Este parâmetro está relacionado às não homogeneidades do sistema respiratório.

As propriedades reativas foram analisadas por meio da complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin), frequência de ressonância (fr), área sob a curva de reatância (Ax) e módulo de impedância. Cdin está relacionado com a complacência total do sistema respiratório. A reatância a 4 Hz foi usada para calcular Cdin (Cdin = 1/2πfX4). A frequência na qual a reatância respiratória se torna zero é conhecida como frequência de ressonância, que reflete a homogeneidade do sistema respiratório. Ax foi analisado usando a área composta pela frequência mais baixa (4Hz), a reatância associada (X4) e o fr. A carga mecânica total do sistema respiratório foi estudada por meio da análise do módulo de impedância de 4 Hz (Z4), que integra as cargas respiratórias de natureza resistiva e elástica (40).

#### 2.2.4 AVD-Glittre

O procedimento é descrito na Figura 10. O teste começou com os sujeitos sentados em uma cadeira (38). Ao sinal de partida, eles se levantaram e caminharam 5 m, atravessaram uma escada interposta de 2 degraus e caminharam outros 5 m até um suporte de 2 prateleiras, que foi ajustado individualmente à altura do ombro e da cintura de cada sujeito.

Figura 10 – Descrição simplificada do Teste AVD-Glittre



Fonte: (38)

Três sacos de 1 kg cada, posicionados na prateleira de cima, foram movidos um a um para a prateleira de baixo, para o chão, de volta para a prateleira de baixo e, finalmente, para a prateleira de cima novamente. Os sujeitos então caminharam de volta para a cadeira inicial onde haviam começado, atravessaram as escadas de 2 degraus, sentaram-se e imediatamente iniciaram a próxima volta levantando-se novamente. Cada degrau da escada tinha 17 cm de altura e 27 cm de profundidade. Os sujeitos foram solicitados a completar cinco voltas o mais rápido possível, e o resultado primário do teste é o tempo para realizar suas cinco voltas. Eles foram autorizados a descansar se necessário, mas foram orientados a retomar a atividade o mais rápido possível. O cronômetro não estava parado e os sujeitos carregavam uma mochila contendo 2,5 kg (mulheres) ou 5,0 kg (homens). Os resultados em pacientes com DPOC foram comparados com valores de referência (63).

# 2.2.5 <u>Teste de Preensão Palmar</u>

Essa análise foi realizada por meio de medidas de força de preensão manual (FPM) absoluta e relativa (104). A Figura 11 descreve o procedimento de medição.

Figura 11 – Voluntária realizando o teste de preensão palmar



Fonte: Arquivo do Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ

O teste de preensão manual foi realizado com um dinamômetro hidráulico portátil (Saehan, SH 5001). Os participantes foram instruídos a sentarem-se com os cotovelos flexionados em um ângulo de 90°, utilizando o dinamômetro nas mãos em posição neutra. Eles foram solicitados a apertar o dinamômetro com a força máxima por até 3s. Eles foram permitidos pelo menos 60s de descanso entre as medições. Foram feitas três tentativas com cada mão, e o maior valor foi usado para análise. Essas medidas foram comparadas com uma população de referência (105).

# 2.2.6 Análise estatística

Os dados foram inicialmente testados para normalidade usando o teste Shapiro-Wilk (OriginLab Origin® 8.0, Microcal Software, Inc. Ostend, Bélgica), e quando a amostra apresentou um comportamento de distribuição normal (paramétrico), o teste t de duas amostras foi usado analisar os grupos. Por outro lado,

quando a distribuição apresentou característica não normal (não paramétrica), o teste de Mann-Whitney analisou os grupos.

As análises de correlação foram realizadas usando correlações de Pearson para dados com distribuição normal e correlações de Spearman quando os dados não apresentavam distribuição normal (GraphPad Prism 5.03, GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA). Essas associações foram classificadas conforme sugerido por Dawson e Trapp (97). O valor de p<0,05 foi utilizado para considerar as diferenças estatisticamente significativas.

A acurácia da oscilometria como preditor de tolerância ao exercício na DPOC foi avaliada por meio da análise ROC. Essas avaliações foram realizadas para os dois resultados de tolerância ao exercício estudados. O valor de corte utilizado para o teste AVD–Glittre foi de 210 s, apontado por estudos anteriores como sensível e específico para distinguir pacientes com DPOC com capacidade funcional anormal e normal (40).

Na análise de preensão manual, consideramos valores de corte <30 kgf para homens e <20 kgf para mulheres (mão dominante) para identificar fraqueza muscular em pacientes com DPOC (106, 107). Identificamos pontos de corte de predição ótimos como aqueles que produzem o melhor compromisso entre sensibilidade e especificidade. A área sob a curva (AUC) foi calculada para estimar a capacidade preditiva do mau desempenho funcional e da função muscular. Nesta análise, AUCs >0,70 foram considerados adequados para uso preditivo (108), enquanto valores >0,90 foram considerados na faixa de alta exatidão preditiva (96). Para complementar a análise ROC, a regressão logística multivariada (MLR) foi usada para determinar o melhor parâmetro oscilométrico para prever capacidade funcional anormal na DPOC.

#### 3 RESULTADOS

# 3.1 Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

As características antropométricas e espirométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Observa-se que houve aumento da idade e da carga tabágica (CT) e diminuição da massa corporal e do IMC. Não houve alteração na

estatura entre os grupos estudados. Todos os parâmetros espirométricos foram significativamente reduzidos em indivíduos com DPOC.

Tabela 1- Medidas antropométricas e espirométricas dos grupos estudados

		-	-			
	Controle	Leve	Moderado	Grave	Muito Grave	ANOVA
	(n = 45)	(n = 45)	(n = 42)	(n = 36)	(n = 18)	
Idade (anos)	53,6 ± 15,9	$61,04 \pm 11,8$	$63,7 \pm 8,2$	$66,4 \pm 9,9$	$64,7 \pm 8,9$	< 0,0001
Peso (kg)	$69,3 \pm 11,7$	65,6 ±15,9	$67,3 \pm 17,6$	$62,3 \pm 16,05$	58,6 ±13,8	< 0,05
Altura (cm)	$165,7\pm8,8$	$163,6 \pm 9,06$	$161,9 \pm 9,2$	$163,4 \pm 11,2$	$162,2 \pm 10,1$	ns
IMC $(kg/m^2)$	$25,1\pm2,7$	$24,3 \pm 4,4$	$25,7\pm6,7$	$23,2\pm5,3$	$22,3 \pm 4,9$	< 0,05
Maços-anos	0	$64,6 \pm 42,2$	$63,8 \pm 37,8$	$74,9 \pm 56,04$	$54,5 \pm 42,7$	< 0,0001
Espirometria						
CVF (L)	$3,7\pm1,04$	$3,4 \pm 0,8$	$2,8\pm0,6$	$2,6\pm0,8$	$1,9 \pm 0,4$	< 0,0001
CVF (%)	$104,1\pm17,8$	$101,7 \pm 11,6$	$85,6 \pm 14,1$	$76,8 \pm 18,4$	$57,8 \pm 9,9$	< 0,0001
VEF <sub>1</sub> (L)	$3,1\pm0,8$	$2,2\pm0.5$	$1,6\pm0,4$	$1,1\pm0,3$	$0,6 \pm 0,1$	< 0,0001
VEF <sub>1</sub> (%)	$106,1 \pm 17,2$	$83,9 \pm 10,1$	$62,9 \pm 8,4$	$41,8 \pm 5,9$	$25,9 \pm 3,6$	< 0,0001
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	$84.8 \pm 7.8$	$68,3 \pm 7,3$	$59,2 \pm 7,4$	$45,1 \pm 11,3$	$36,1 \pm 7,1$	< 0,0001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	$3,5 \pm 1,3$	$1,2\pm0,4$	$0,7\pm0,2$	$0,3 \pm 0,1$	$0,2\pm0,05$	< 0,0001
FEF <sub>25-75</sub> (%)	$117,2 \pm 32,4$	$46,5 \pm 11,4$	$29,7 \pm 10,05$	$15,5 \pm 6,3$	$9,2\pm1,7$	< 0,0001
FEF <sub>25-75</sub> /CVF (%)	$98,4 \pm 31,8$	$38,6 \pm 11,02$	$36,1 \pm 14,3$	$22,3 \pm 13,2$	$16,6 \pm 5,03$	< 0,0001

IMC - Índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub> - Volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF - Capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>/CVF - Relação VEF<sub>1</sub> e CVF; FEF25-75 – Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75%; n = número de pacientes avaliados; ns - não significativo; (%) - percentil dos valores previstos. Fonte: (76)

3.1.1 <u>Curvas de Impedância Respiratória e Parâmetros Tradicionais Associados</u>

A Figura 12 descreve os resultados das curvas de resistência respiratória média (A) e reatância (B) em controles e pacientes com DPOC. O agravamento da doença aumentou os valores de resistência (Figura 12A) e introduziu valores de reatâncias mais negativos (Figura 12B).

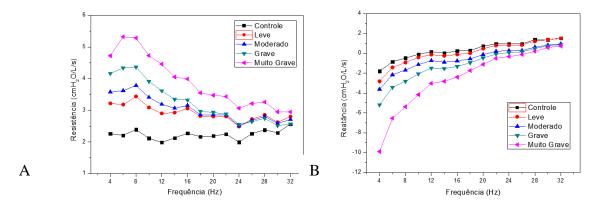


Figura 12 Curvas médias de resistência respiratória (A) e reatância (B) obtidas nos cinco grupos estudados, mostrando valores de resistência progressivamente aumentados e reatância mais negativa com a gravidade da DPOC.

Fonte: (76)

A Tabela 2 apresenta os parâmetros tradicionais da oscilometria respiratória. Todos os parâmetros apresentaram mudanças significativas (p<0,0001), com aumentos nos parâmetros resistivos (R0, Rm, R4, R12, R20, R4-R20), e valores mais negativos de S. Em termos de parâmetros reativos, valores progressivamente mais negativos foram observados em Xm, menores em Cdin e progressivamente maiores em termos de fr, Ax e Z4 com a gravidade da DPOC.

Tabela 2 - Medidas da oscilometria respiratória tradicional dos grupos estudados.

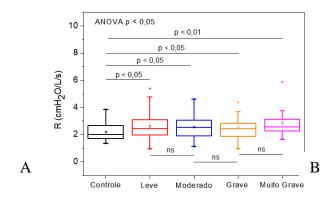
	Controle	Leve	Moderado	Grave	Muito Grave	ANOVA
	(n = 45)	(n = 45)	(n = 42)	(n = 36)	(n = 18)	
R0 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$2,3 \pm 0,6$	$3,3 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,5$	4,8 ± 1,6	$5,6 \pm 1,9$	< 0,0001
Rm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$2,2\pm0,6$	$3,09 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,7$	< 0,0001
R4 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$2,3 \pm 0,6$	$3,1 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,3$	$4,1\pm1,5$	$4,7\pm1,7$	< 0,0001

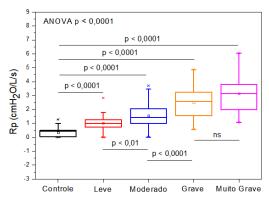
R12 (cm $H_2O/L/s$ )	$1,9 \pm 0,5$	$2,8 \pm 1,0$	$3,1 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,2$	$4,4 \pm 1,8$	< 0,0001
$R20 \; (cmH_2O/L/s)$	$2,1\pm0,6$	$2,8 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,4$	< 0,0001
$R4\text{-}R20 \ (cmH_2O/L/s)$	$0,1 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,5$	$0.7 \pm 0.6$	$1,2 \pm 1,3$	$1,3 \pm 1,4$	< 0,0001
$S (cmH_2O/L/s^2)$	$-9,2 \pm 18,3$	$-27,9 \pm 40,08$	$-53,2 \pm 39,1$	-94,01 ± 95,9	-99,4 ± 107,03	< 0,0001
Xm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$0,3 \pm 0,4$	$0.06 \pm 0.6$	$-0.5 \pm 0.7$	$-1,1 \pm 0,9$	$-2,4 \pm 0,9$	< 0,0001
Cdin (L/cmH <sub>2</sub> O)	$25,7 \pm 10,7$	$16,7 \pm 7,1$	$15,7 \pm 11,4$	$10,4 \pm 9,02$	$4,4 \pm 1,3$	< 0,0001
fr (Hz)	$12,3 \pm 4,1$	$15,1\pm6,1$	$21,2\pm7,2$	$23,7\pm6,3$	$27,5 \pm 4,4$	< 0,0001
Axt (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$7,8 \pm 5,1$	$18,9 \pm 19,2$	$34,1 \pm 29,3$	$53,5 \pm 35,6$	$114,8 \pm 43,7$	< 0,0001
Axi (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$5,5 \pm 2,9$	$11,3 \pm 10,8$	$21,5 \pm 18,5$	$35,6 \pm 35,6$	$67,6 \pm 26,02$	< 0,0001
$Z4 (cmH_2O/L/s)$	$2,9\pm0,8$	$4,3 \pm 1,8$	$5,1 \pm 2,4$	$6,8 \pm 2,6$	$11,08 \pm 3,8$	< 0,0001

Legenda R0 - resistência do intercepto; Rm - resistência média; R4 - resistência em 4Hz; S - slope; Xm - reatância média; Cdin - complacência dinâmica; fr - frequência de ressonância; Z4 - módulo da impedância respiratória; n = número de pacientes avaliados Fonte: (76)

# 3.1.2 <u>Modelagem Respiratória</u>

A Figura 13 descreve os resultados obtidos com o modelo eRIC nos grupos estudados. Os valores de R, Rp e Rt aumentaram com a progressão da DPOC, enquanto reduções progressivas de I e C foram observadas com a progressão da DPOC.





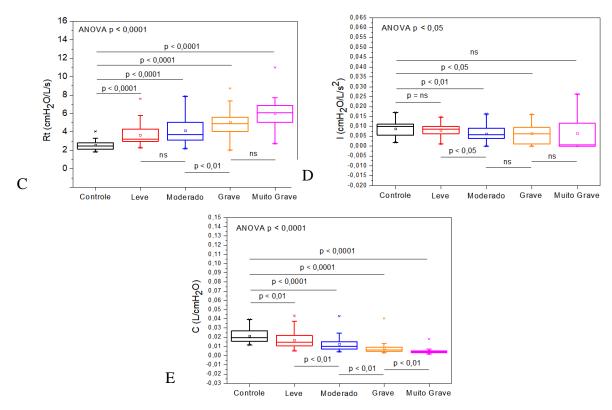
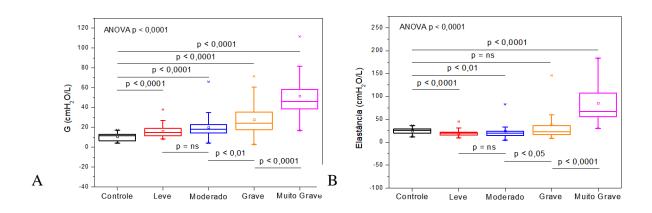


Figura 13 Efeito do aumento da gravidade da DPOC nos parâmetros estimados no modelo RIC estendido. Resistência das vias aéreas centrais (R; A), resistência periférica (Rp; B), resistência total (Rt; C), inertância pulmonar (I; D) e complacência alveolar (C; E). Fonte: (76)

Aumentos significativos foram observados em G e η (Figura 14). H mostrou reduções significativas em pacientes com DPOC leve e moderada, mostrando elevação significativa em pacientes muito graves.



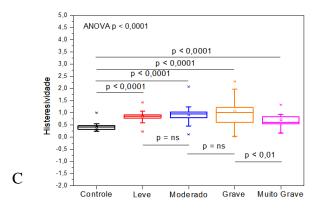


Figura 14 Efeito do aumento da gravidade da DPOC nos parâmetros estimados no modelo FrOr. Os parâmetros do modelo de ordem fracionária mudam com o aumento do grau de gravidade na DPOC, fator de amortecimento (G, figura A); elastância respiratória (H, B) e histeresividade (η, C). Abreviatura: ns, não significativo

Fonte: (76)

Os valores de erro nos ajustes nas partes real e imaginária da impedância e as distâncias relativas médias para os modelos estudados estão descritos na Figura 15. Em geral, os erros de MSE aumentaram com a gravidade da doença e o modelo FrOr apresentou erros menores (Figura 14A). A distância relativa (Figura 14B) foi aproximadamente constante no modelo eRIC, enquanto no modelo FrOr essa distância diminuiu com a gravidade da doença.

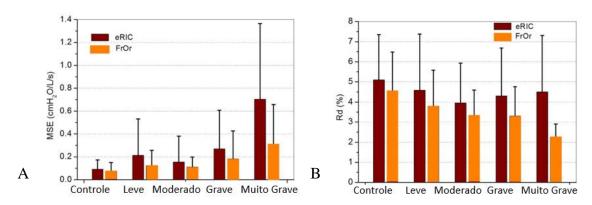


Figura 15 Erros de ajuste nos modelos de ordem inteira e fracionária nos grupos estudados comparando os erros quadráticos médios que ajustam as curvas de resistência (MSE, figura A) e a distância relativa (Rd, figura (B). Fonte: (76)

# 3.1.3 <u>Correlação dos Parâmetros do Modelo eRIC e FrOr com Espirometria e</u> <u>Carga Tabágica</u>

As análises de correlação entre o modelo eRIC e FrOr com a espirometria estão descritas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. Considerando o modelo eRIC, as correlações mais fortes foram apresentadas por Rp e Rt, mostrando uma correlação boa e inversa com VEF<sub>1</sub>% e VEF<sub>1</sub> (L), respectivamente. Na modelagem FrOr, a correlação mais forte foi entre G e VEF<sub>1</sub> (%), mostrando uma correlação boa e inversa. Nenhuma evidência foi encontrada para as associações entre os parâmetros do modelo eRIC e FrOr e a carga tabágica em pacientes com DPOC.

Tabela 3 – Análise de correlação entre os parâmetros do modelo eRIC e os resultados espirométricos. Os valores mais altos de correlação são mostrados em negrito

		CVF (L)	CVF (%)	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> (%)	VEF <sub>1</sub> /CVF	FEF <sub>25-75</sub> (L)	FEF <sub>25-75</sub> (%)	FEF/CVF
	R	-0,34	-0,14	-0,27	-0,18	-0,14	-0,20	-0,19	-0,16
ReRIC	r <sup>2</sup>	0,1156	0,0196	0,0729	0,0324	0,0196	0,04	0,0361	0,0256
	p	0,0001	0,04528	1,28793E-4	0,01329	0,04335	0,0059	0,00643	0,02339
	R	-0,49	-0,51	-0,65	-0,70	-0,64	-0,56	-0,59	-0,53
RpeRIC	$r^2$	0,2401	0,2601	0,4225	0,49	0,4096	0,3136	0,3481	0,2809
	р	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	R	-0,55	-0,46	-0,63	-0,62	-0,56	-0,52	-0,55	-0,48
RteRIC	$r^2$	0,3025	0,2116	0,3969	0,3844	0,3136	0,2704	0,3025	0,2304
	р	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	R	0,21	0,11	0,28	0,21	0,23	0,21	0,18	0,16
IeRIC	$r^2$	0,0441	0,0121	0,0784	0,0441	0,0529	0,0441	0,0324	0,0256
	р	0,00314	0,11159	0,0001	0,00315	0,0001	0,00286	0,01326	0,02788
	R	0,51	0,44	0,60	0,56	0,51	0,51	0,51	0,44

CeRIC	r <sup>2</sup>	0,2601	0,1936	0,36	0,3136	0,2601	0,2601	0,2601	0,1936
	р	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Fonte: (76)

Tabela 4 – Análise de correlação entre os parâmetros do modelo FrOr e os resultados espirométricos.

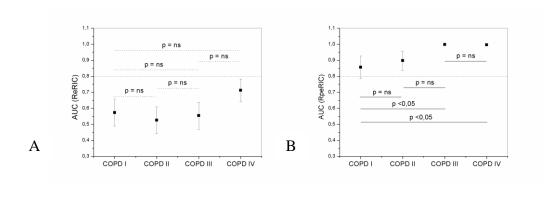
Os valores mais altos de correlação são mostrados em negrito

		CVF (L)	CVF (%)	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> (%)	VEF <sub>1</sub> /CVF	FEF <sub>25-75</sub> (L)	FEF <sub>25-75</sub> (%)	FEF/CVF
	R	-0,53	-0,52	-0,59	-0,61	-0,55	-0,45	-0,48	-0,44
G	r²	0,2809	0,2704	0,3481	0,3721	0,3025	0,2025	0,2304	0,1936
	р	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	R	-0,37	-0,40	-0,38	-0,41	-0,36	-0,23	-0,25	-0,23
Н	r <sup>2</sup>	0,1369	0,16	0,1444	0,1681	0,1296	0,0529	0,0625	0,0529
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,00128	3,92391E-4	0,0013
	R	-0,25	-0,22	-0,39	-0,39	-0,37	-0,46	-0,48	-0,43
n	r <sup>2</sup>	0,0625	0,0484	0,1521	0,1521	0,1369	0,2116	0,2304	0,1849
	p	3,5702E-4	0,00241	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Fonte: (76)

# 3.1.4 Acurácia diagnóstica dos parâmetros tradicionais FOT, eRIC e FrOr

A Figura 16 mostra os valores de AUC e o intervalo de confiança associado, bem como a comparação entre os grupos estudados no modelo eRIC.



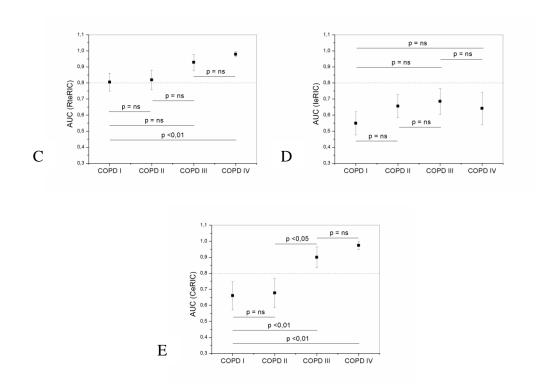
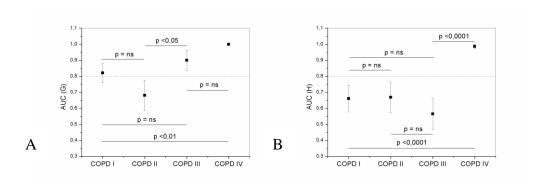


Figura 16 Área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de confiança de 95% nos grupos estudados. ns, não significativo. Resistência central (R; figura (A), resistência periférica (Rp; B), resistência total (Rt; C), inertância pulmonar (I; D), complacência alveolar (C; E). A linha tracejada descreve o valor adequado para uso clínico (AUC≥0,8) e alta acurácia diagnóstica (AUC≥0,9). Fonte: (76)

A Figura 17 mostra uma análise semelhante para o modelo FrOr. A Figura 18 compara os melhores parâmetros observados na análise tradicional, modelos eRIC e FrOr em cada um dos grupos de DPOC investigados.



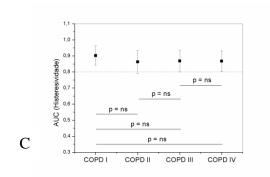


Figura 17 Área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de confiança de 95% observado no modelo de ordem fracionária. ns, não significativo. Fator de amortecimento (G; figura A), elastância (H; B), Histeresividade (η; C). A linha tracejada descreve o valor adequado para uso clínico (AUC≥0,8) e alta acurácia diagnóstica (AUC≥0,9).

Fonte: (76)

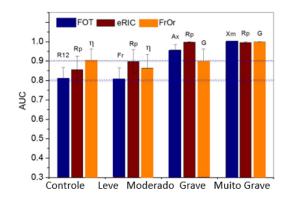


Figura 18 Comparações de AUCs para os parâmetros tradicionais FOT, eRIC e FrOr mais precisos em pacientes leves, moderados, graves e muito graves.

Abreviaturas: R12, resistência em 12 Hz; Rp, resistência periférica; η, histeresividade; Fr, frequência de ressonância; Machado, área de reatância; G, fator de amortecimento; Xm, reatância média. Fonte: (76)

# 3.2 Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

Conforme mostrado na Tabela 5, foi estudado um grupo de 60 participantes (30 controles e 30 pacientes). A gravidade da limitação ao fluxo aéreo foi classificada como leve em 4 pacientes, moderada em 16, grave em 7 e muito grave em 3 pacientes. Os parâmetros espirométricos foram significativamente reduzidos em indivíduos com DPOC. Houve aumento da idade e maços-ano no grupo DPOC. A

Tabela 5 também mostra as características biométricas e espirométricas dos grupos que tomaram como referência o teste AVD-Glittre e a força de preensão palmar. Não houve alteração na altura, massa corporal e IMC nesses grupos.

Tabela 5 - Os dados demográficos e as características espirométricas dos indivíduos foram relatados como média  $\pm$  desvio padrão.

	Grupos Básicos			Teste	Teste AVD-Glittre			Teste de Preensão Palmar		
	Controle	DPOC	p	Normal	Anormal	P	Normal	Anormal	p	
	(n = 30)	(n = 30)		(n = 32)	(n = 28)		(n = 52)	(n=8)		
Idade (anos)	49,9±15,5	$64,4 \pm 6,9$	***	50,9 ± 15,5	$64,3 \pm 7,1$	***	56,2 ± 14,5	$63,6 \pm 7,3$	ns	
Altura (cm)	166,1±8,5	$161,6 \pm 11,4$	ns	$166,3 \pm 8,6$	$161,1 \pm 11,3$	ns	$164.8 \pm 10.4$	$157,9 \pm 6,1$	ns	

Peso (kg)	69,4±11,3	$66,9 \pm 21,1$	ns	$68,9 \pm 11,3$	$67,3 \pm 21,7$	ns	$69,6 \pm 17,3$	$58,9 \pm 8,5$	ns
IMC $(kg/m^2)$	25,0±2,5	$25,3\pm6,0$	ns	$24,8 \pm 2,5$	$25,6 \pm 6,1$	ns	$25,4\pm4,7$	$23,7\pm3,6$	ns
Maços-ano	0	$67,1 \pm 43,4$	-	$2,5 \pm 10,2$	$68,9 \pm 44,2$	***	$25,2 \pm 38,1$	$87,7 \pm 54,6$	***
CVF (L)	3,8±1,1	$2,7\pm1,0$	***	$3,8 \pm 1,1$	$2,7\pm1,0$	***	$3,4 \pm 1,2$	$2,5\pm0,7$	ns
CVF (%)	100,7±15,2	$79,9 \pm 18,1$	***	$99,9 \pm 15,2$	$79,3 \pm 18,4$	***	91,6 ± 19,9	$81,8 \pm 16,4$	ns
$VEF_{1}(L)$	3,2±0,8	$1,6\pm0,8$	***	$3,1 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,8$	***	$2,5 \pm 1,1$	$1,5\pm0,5$	*
VEF <sub>1</sub> (%)	103,0±16,1	$59,0 \pm 19,5$	***	$101,3 \pm 17,2$	57,9 ± 19,6	***	$84,3 \pm 28,4$	$59,7\pm18,1$	*
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	86,6±7,6	$57,4 \pm 10,6$	***	$85,4 \pm 8,9$	$56,8 \pm 10,7$	***	$74,3 \pm 17,2$	$56,9 \pm 9,3$	**
FEF <sub>25-75</sub> (L)	$3,7 \pm 1,3$	$0.8 \pm 0.5$	***	$3,6 \pm 1,4$	$0.7 \pm 0.5$	***	$2,5 \pm 1,8$	$0.7 \pm 0.3$	**
FEF <sub>25-75</sub> (%)	$117,3 \pm 33,8$	$30,5 \pm 15,9$	***	$113,1 \pm 36,8$	$29,2 \pm 15,5$	***	$80,9 \pm 51,1$	$28,7\pm14,8$	**
FEF <sub>25-75</sub> /CVF (%)	$102,9 \pm 27,8$	$37,1 \pm 14,9$	***	$99,9 \pm 29,3$	$35,8 \pm 14,5$	***	$75,5 \pm 39,7$	$34,1 \pm 14,5$	**

IMC - Índice de massa corporal; VEF $_1$  - Volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF - Capacidade vital forçada; VEF $_1$ /CVF - Relação VEF $_1$  e CVF; FEF25-75 – Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75%; n = número de pacientes avaliados; ns - não significativo; (%) - percentil dos valores previstos; ns, não significativo; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\* p<0,001.

Fonte: (109)

# 3.2.1 <u>Parâmetros oscilométricos classificados de acordo com os testes de desempenho no exercício</u>

Tomando como referência o teste AVD-Glittre (Tabela 5), a Figura 19 mostra que os indivíduos com resultados alterados apresentaram modificações significativas (p<0,01) em todos os parâmetros.

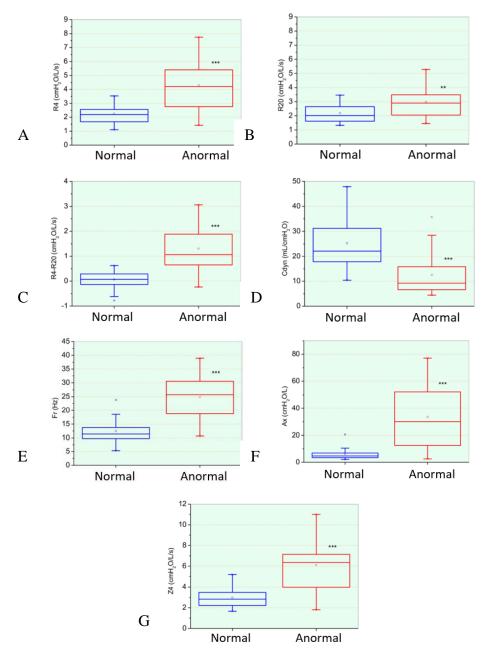


Figura 19 Parâmetros oscilométricos em pacientes classificados de acordo com o teste de AVD - Glittre.

Abreviaturas: R4, resistência a 4Hz; R20, resistência a 20Hz; R4-20, dependência de frequência da resistência; Cdyn, complacência dinâmica; fr, frequência de ressonância; Ax, área sob a curva de reatância; Z4, módulo de impedância respiratória. n, número de pacientes avaliados; ns, não significativo; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\* p<0,0001. Fonte: (109)

Quando utilizado como referência o teste de preensão palmar (Tabela 5), observou-se aumentos em R4 e R4-R20 (Figura 20). Considerando os parâmetros reativos, observou-se redução de Cdin e aumento dos valores de fr, Ax e Z4.

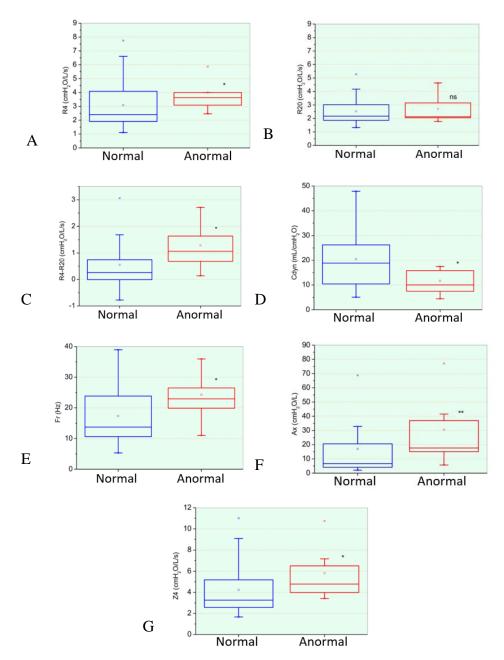


Figura 20 Parâmetros oscilométricos classificados nos pacientes de acordo com a análise do teste de preensão palmar.

Abreviaturas: R4, resistência a 4Hz (A); R20, resistência a 20Hz (B); diferença entre R4 e R20 (C); Cdyn, complacência dinâmica (D); fr, frequência de ressonância (E); Ax, área sob a curva de reatância (F); Z4, módulo de impedância respiratória (G); n, número de pacientes avaliados; ns, não significativo; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\* p<0,0001.

Fonte: (109)

# 3.2.2 <u>Teste AVD-Glittre e força de preensão manual</u>

A Tabela 6 mostra os resultados do AVD-Glittre e Preensão Manual em todo o grupo de pacientes com DPOC. Houve aumento significativo do tempo realizado no grupo DPOC em relação aos valores previstos (p<0,0001). Em comparações semelhantes, foram observadas reduções significativas na força de preensão palmar (p<0,01).

Tabela 6 - Análise comparativa entre os valores previstos e medidos do tempo total do teste AVD-Glittre e análise de teste de preensão palmar em pacientes com DPOC

	Predito	Realizado	p
Teste AVD-Glittre			
Tempo de teste (s)	$182,7 \pm 8,8$	$299,4 \pm 59,2$	**
Teste de Preensão Palmar			
Mão dominante (kg)	$31,9 \pm 9,7$	$27.9 \pm 9.1$	*
Mão não dominante (kg)	$30,2 \pm 8,6$	$26,7\pm8,4$	*

<sup>\*</sup> p<0,01; \*\* p<0,0001.

Fonte: (109)

### 3.2.3 Análise de correlação

Essas avaliações foram realizadas considerando o grupo de pacientes com DPOC. Como pode ser observado na Tabela 7, um parâmetro resistivo (R4) e três reativos (Cdin, Ax, Z4) apresentaram associações diretas significativas (p<0,05) com o teste AVD–Glittre.

Também foram observadas correlações diretas significativas (p<0,045) entre os parâmetros oscilométricos resistivos (R4) e reativos (fr e Z4) com o teste de força de preensão palmar na mão dominante (Tabela 3). Considerando a mão não dominante, foram observadas correlações diretas significativas (p<0,045) entre R4, Cdin, fr, Ax e Z4.

Tabela 7 - Análise de correlação entre o tempo total do teste AVD – Glittre, análise de teste de preensão palmar e parâmetros oscilométricos em pacientes com DPOC.

		R4	R4-R20	R20	Cdin	Fr	Ax	<b>Z</b> 4
Teste AVD-Glittre								
Tempo do teste (s)	r	0,365	0,304	0,311	-0,404	0,312	0,415	0,407
1	p	0,047	0,103	0,094	0,025	0,094	0,022	0,026
Preensão Palmar								
Mão dominante	r	-0,413	-0,231	-0,447	0,313	-0,379	-0,343	-0,368
	p	0,023	0,219	0,013	0,092	0,039	0,063	0,045
Mão não dominante	r	-0,427	-0,256	-0,448	0,369	-0,416	-0,399	-0,395
	p	0,019	0,173	0,013	0,045	0,022	0,029	0,031

Nota: Os valores p significativos (<0,05) estão descritos em negrito.

Abreviaturas: R4, resistência a 4Hz; resistência R20 a 20 Hz; R4-20, dependência de frequência da resistência; Cdin, complacência dinâmica; fr frequência de ressonância; Ax, área sob a curva de reatância; Z4, módulo de impedância em 4Hz.

Fonte: (109)

# 3.2.4 Oscilometria como preditor de tolerância ao exercício na DPOC

Dos 60 valores obtidos, 32 tiveram teste AVD–Glittre >210s, no qual foram estimados trinta tempos de teste no grupo controle e 2 valores normais medidos no grupo DPOC. Os 28 (46,7%) valores restantes foram obtidos em pacientes com DPOC com teste AVD–Glittre <210s. A Tabela 8 mostra a acurácia, sensibilidade, especificidade e ponto de corte dos parâmetros oscilométricos na predição da capacidade funcional anormal na DPOC, avaliada pelo teste AVD – Glittre. Indivíduos saudáveis e pacientes com DPOC foram usados nesta análise. R4 R20, fr e Ax obtiveram alta precisão de predição (AUC >0,90) entre os parâmetros estudados. A Figura 21A mostra as curvas ROC dos dois parâmetros mais precisos obtidos usando o teste AVD–Glittre como referência. Nesse caso, a MLR mostrou que R4-R20 foi o melhor parâmetro oscilométrico para predizer a capacidade funcional anormal (p=0,0004).

Tabela 8 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros estudados na predição da capacidade funcional anormal na DPOC com base no teste AVD – Glittre. Os dois valores mais altos de AUC são mostrados em negrito

	AUC	IC 95%	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
Traditional					
R4	0.859	0.745-0.936	71.43	93.75	3.278
R4-R20	0.906	0.803-0.966	82.14	96.87	0.546
R20	0,733	0,603-0,839	67,86	71,87	2,360
Cdin	0.867	0.755-0.941	75.00	87.50	15.805
Fr	0.903	0.799-0.964	85.71	84.37	15.113
Ax	0.904	0.800-0.965	78.57	93.75	15.143
<b>Z</b> 4	0.874	0.763-0.946	82.14	84.37	3.766

Nota: Os dois valores mais altos de AUC são mostrados em negrito.

Abreviaturas: R4, resistência a 4Hz; resistência R20 a 20 Hz; R4-20, dependência de frequência da resistência; Cdin, complacência dinâmica; fr frequência de ressonância; Ax, área sob a curva de reatância; Z4, módulo de impedância em 4Hz; AUC, Área sob a curva característica do operador do receptor; IC, intervalo de confiança de 95%; Se, sensibilidade; Sp, especificidade Fonte: (109)

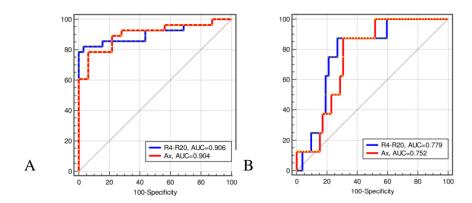


Figura 21 Análise da característica do operador do receptor (ROC) para os dois melhores parâmetros observados na previsão da tolerância ao exercício na DPOC. Os resultados da análise são baseados no teste ADL – Glittre (A) e análise Handgrip (B).

Abreviaturas: AUC, a área sob a curva ROC; R4-R20, resistência a 4Hz menos a 20Hz; Ax, área sob a curva de reatância.

Fonte: (109)

Considerando a análise do teste de preensão palmar como referência para capacidade funcional anormal, dos 60 valores obtidos, 52 estavam na faixa de normalidade. Trinta foram estimados no grupo controle e 22 foram valores normais medidos no grupo DPOC. Os 8 (13,3%) valores anormais foram obtidos em pacientes com DPOC. As acurácias e pontos de corte dos parâmetros estudados na predição

da capacidade funcional anormal na DPOC, avaliada pela análise de preensão manual, são apresentados na Tabela 9. Todos os parâmetros estudados forneceram uma acurácia preditiva adequada (AUC>0,70), exceto R20. O R4-R20 obteve a maior exatidão (AUC = 0,779), conforme mostra a Figura 3B, que apresenta as curvas ROC dos dois parâmetros mais exatos obtidos usando a análise de preensão manual como referência. A MLR revelou que R4-R20 foi o parâmetro mais preditivo na detecção da capacidade funcional anormal (p=0,0443).

Tabela 9 - Acurácia diagnóstica dos parâmetros estudados na predição da capacidade funcional anormal na DPOC com base na avaliação da preensão palmar. Os dois valores mais altos de AUC são mostrados em negrito

	AUC	95% CI	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
Traditional					
R4	0.724	0.593-0.831	87.50	61.54	2.806
R4-R20	0.779	0.653-0.876	87.50	73.08	0.652
R20	0,594	0,405-0,783	50,00	53,85	2,361
Cdin	0.743	0.614-0.847	100.00	57.69	17.516
fr	0.726	0.595-0.833	87.50	67.31	18.779
Ax	0.752	0.624-0.855	87.50	69.23	16.904
<b>Z</b> 4	0.745	0.616-0.849	100.00	51.92	3.275

Nota: Os dois valores mais altos de AUC são mostrados em negrito.

Abreviaturas: R4, resistência a 4Hz; resistência R20 a 20 Hz; R4-20, dependência de frequência da resistência; Cdin, complacência dinâmica; fr frequência de ressonância; Ax, área sob a curva de reatância; Z4, módulo de impedância em 4Hz; AUC, Área sob a curva característica do operador do receptor; IC, intervalo de confiança de 95%; Se, sensibilidade; Sp, especificidade. Fonte: (109)

# 4 DISCUSSÃO

# 4.1 Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

As recomendações para pesquisa em DPOC (110) incluem a necessidade de melhorar os testes de função pulmonar. O presente estudo foi realizado como um esforço para contribuir nessa direção, e foram obtidos cinco achados principais: 1) os parâmetros estudados forneceram uma descrição fisiologicamente adequada das alterações respiratórias ao longo do aumento da gravidade da DPOC; 2) foram observadas associações significativas entre esses parâmetros e as medidas espirométricas; 3) a acurácia diagnóstica aumentou com a gravidade da DPOC; 4) A modelagem FrOr forneceu a abordagem mais exata na identificação de alterações leves; e 5) o modelo eRIC forneceu os parâmetros mais acurados em grupos de pacientes moderados e graves, enquanto os parâmetros tradicionais, eRIC e FrOr alcançaram alta acurácia diagnóstica em pacientes graves.

No presente estudo, a idade aumentou com a gravidade da DPOC (Tabela 1). Este é um resultado esperado, uma vez que a evolução da doença é demorada. Embora o número de maços-anos tenha sido semelhante entre os grupos de DPOC, a Tabela 1 mostra um aumento significativo nos valores de maços-anos. Isso pode ser atribuído à inclusão do grupo controle.

O peso e o IMC diminuíram com a gravidade da DPOC. Esses pacientes apresentam um distúrbio obstrutivo, que confere grau acentuado de estresse oxidativo, desequilíbrio protease-antiprotease, inflamação e consequente redução do peso corporal (111). As estaturas dos grupos estudados são semelhantes; este é o parâmetro de maior importância para a definição dos valores de impedância (81). As reduções observadas nos parâmetros espirométricos foram consistentes com os valores de classificação para a gravidade da DPOC (1).

As medidas da oscilometria respiratória tradicional estão descritas na Tabela 2. A hipertrofia do músculo liso e a fibrose da parede brônquica são fatores que podem contribuir para o aumento da resistência das vias aéreas e dos tecidos. Os aumentos observados nos parâmetros resistivos estão associados à inflamação das glândulas mucosas devido ao alto consumo de tabaco, o que resulta em obstrução das vias aéreas (61, 87). Resultados semelhantes foram relatados para silicose (22).

S e R4-R20 refletem a heterogeneidade do sistema respiratório (112). Estudos recentes mostraram associações entre as variações de resistência e o grau de

anormalidades de pequenas vias aéreas avaliadas com tomografia em DPOC e tabagistas com elevada carga tabágica (113). Deve-se notar que esses parâmetros também são influenciados pela impedância do shunt da via aérea superior, bem como pela resistência do tecido. As alterações observadas indicam crescente heterogeneidade do sistema respiratório com a progressão da doença. Resultados semelhantes foram obtidos em estudos anteriores em Fibrose Cística (30) e Silicose (22).

A reatância mais negativa (Xm) encontrada nos grupos de pacientes reflete a redução na homogeneidade do sistema respiratório e na complacência dinâmica dos sujeitos em estudo (12). A Tabela 2 também mostrou uma redução significativa na complacência dinâmica (Cdin), que está relacionada às propriedades elásticas do sistema respiratório. Essa diminuição pode estar associada a alterações no tecido pulmonar, parede torácica, aumento da resistência e alterações na distensibilidade das vias aéreas (74). Assim, a redução do valor entre os grupos poderia estar associada ao aumento progressivo da resistência das vias aéreas e a redução da complacência aparente do sistema respiratório (87).

Da mesma forma, o aumento observado em Ax está relacionado às propriedades elásticas do sistema respiratório. Reflete também o aumento do grau de obstrução das vias aéreas periféricas (30), e a consequente redução da complacência aparente.

De acordo com valores de reatância progressivamente mais negativos (Figura 12), a frequência de ressonância (fr) apresentou valores mais elevados nos pacientes. Essas alterações estão relacionadas à piora da homogeneidade da ventilação e redução da complacência pulmonar (87).

Houve um aumento significativo de Z4 nos grupos doentes. Esse parâmetro avalia o valor absoluto da impedância respiratória, estando associado ao trabalho realizado pelos músculos respiratórios para vencer as cargas resistivas e elásticas, a fim de promover o fluxo aéreo no sistema respiratório (23). O aumento observado na Zrs é compatível com o quadro clínico das alterações geralmente observadas na DPOC, que incluem aumento da dispneia com a evolução da doença.

A Figura 13 descreve os resultados do modelo eRIC entre os grupos estudados. R apresentou aumento em todos os grupos de pacientes estudados quando comparado ao grupo controle (Figura 13A). Esse aumento está relacionado à presença de secreção nas vias aéreas centrais, típica da DPOC, resultando em

alterações no parênquima pulmonar (1). Essas alterações também estão relacionadas ao aumento da inflamação e diminuição da tração radial nas vias aéreas (61). A correlação mais significativa de R com os parâmetros espirométricos foi com a CVF (Tabela 3), o que indica que esse parâmetro pode refletir a presença de menores volumes pulmonares mobilizados.

A Rp está teoricamente associada às vias aéreas periféricas. De acordo com essa hipótese, houve correlação inversa e significativa entre Rp e parâmetros espirométricos descritivos de obstrução periférica (Tabela 3). O aumento da Rp observado em todos os estágios da DPOC (Figura 13B) está associado ao fato de que os efeitos do tabagismo se iniciam nas vias aéreas mais periféricas, causando inflamação e estreitamento dessas vias, o que ocasiona aumento da resistência nessa região (30). Trabalhos anteriores do nosso grupo sobre asma e asbestose mostraram resultados semelhantes (23, 36). Recentemente, ressurgiu o interesse pelo estudo das pequenas vias aéreas do ponto de vista fisiopatológico e até mesmo para o manejo clínico (114). Os resultados apresentados na (Figura 13B) indicam que esta metodologia pode ser útil na identificação de mudanças nesta "zona silenciosa".

Da mesma forma, a Rt (Figura 13C) aumentou de acordo com a gravidade da doença. Essa resistência corresponde à obstrução em todo o sistema respiratório, considerando os componentes central e periférico (61). As correlações inversas observadas com os parâmetros espirométricos descritivos das obstruções centrais e periféricas (Tabela 3) são consistentes com essa interpretação.

A inertância respiratória integra as propriedades inerciais de todo o sistema respiratório (36), incluindo a massa de gás que é movida durante a respiração espontânea. No presente estudo, este parâmetro apresentou uma redução significativa (Figura 13D). Isso pode ser explicado pelos conceitos de pontos de estrangulamento (115) e inertância aparente (30). O sinal oscilatório utilizado pela FOT para avaliar a impedância é impedido de passar pelos pontos de estrangulamento. Isso impede que a FOT considere o pulmão além do ponto de estrangulamento, de modo que a inertância medida reflita as vias aéreas proximais aos pontos de estrangulamento. Assim, o aumento da obstrução respiratória introduz uma redução na massa aparente do gás medida pela FOT, na pressão associada necessária para a aceleração do gás e, consequentemente, na inertância medida. Essa proposição está de acordo com as associações diretas observadas entre inércia

e índices espirométricos de obstrução das vias aéreas centrais e periféricas (Tabela 3).

C apresentou valores reduzidos nos grupos DPOC quando comparados ao grupo controle (Figura 13E). Este comportamento pode estar associado a alterações na arquitetura e na parede brônquica, o que resulta em diminuição da complacência do sistema respiratório ou aumento da resistência das vias aéreas periféricas (86). Também pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo conceito de complacência aparente, que é semelhante ao discutido anteriormente em relação a I. A Tabela 3 mostra uma associação direta da C e dos índices espirométricos de obstrução central e periférica das vias aéreas. Esses resultados estão de acordo com essa proposição.

Considerando os parâmetros de FrOr, G apresentou aumento significativo na comparação entre os grupos (Figura 14A). Esse resultado é compatível com a fisiopatologia da DPOC, uma vez que, durante o curso da doença, a resistência das vias aéreas aumenta devido ao aumento da secreção e alterações no parênquima pulmonar (17, 29). Em concordância com essa interpretação, a Tabela 4 mostra que G apresentou correlações significativas com todos os parâmetros espirométricos, inclusive aqueles que descrevem vias aéreas periféricas, mas principalmente com os descritores de vias aéreas centrais (VEF<sub>1</sub>).

A elastância apresentou um comportamento interessante, diminuindo nos grupos de pacientes leves e moderados e aumentando posteriormente nos pacientes graves e muito graves (Figura 14B). As reduções observadas em pacientes leves e moderadas podem ser explicadas, pelo menos em parte, por um efeito predominante de destruição tecidual (enfisema) nesses grupos de pacientes. Nesses estágios, o volume pulmonar aumenta, resultando em aprisionamento de ar. Em estágios mais graves da doença, com aumento da limitação do fluxo aéreo e aprisionamento aéreo, a hiperinsuflação começa a ocorrer. Na presença de hiperinsuflação, em volumes pulmonares maiores, a interação entre o tecido pulmonar e a parede torácica resulta em aumento da elastância respiratória. Esse aumento nos grupos graves também pode refletir heterogeneidade, o que pode ser explicado pelo aumento das alterações estruturais nos pulmões (36, 116). Essas alterações estão relacionadas ao aumento da inflamação das vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar e ventilação não homogênea (36, 117). As associações observadas com a CVF e os parâmetros espirométricos relacionados à obstrução respiratória (Tabela 4) são também consistentes com as hipóteses supracitadas.

O aumento da histerese indica aumento da heterogeneidade e alterações na estrutura pulmonar nos diferentes grupos estudados (Figura 14C). As alterações na arquitetura brônquica decorrentes da DPOC levam a um aumento da histerese, causando uma distribuição irregular da ventilação, associada a desequilíbrios nas constantes de tempo pulmonares (13, 29, 31). De acordo com essa proposição, houve uma correlação inversa e significativa entre a histerese e FEF25-75, que indica que esse parâmetro está associado a alterações nas vias aéreas de menor calibre (Tabela 4).

O número de maços-anos consumidos foi semelhante entre os grupos de DPOC (Tabela 1). Isso pode explicar a ausência de correlações significativas entre os parâmetros do modelo eRIC e FrOr e a carga tabágica nesses pacientes. Em contrapartida, as correlações entre os parâmetros derivados dos modelos inteiros e fracionados e os parâmetros espirométricos foram de moderadas a boas (Tabelas 3 e 4). Essas correlações são semelhantes aos resultados observados em estudos anteriores (11, 12, 21-23, 25, 87, 118). Esses resultados indicam que esses modelos fornecem dados complementares à espirometria. Isso confirma a importância dos modelos estudados para fornecer informações adicionais sobre as características mecânicas do sistema respiratório. Também é importante lembrar as diferenças metodológicas marcantes entre FOT e espirometria. Enquanto os parâmetros FOT são derivados da respiração normal, as variáveis espirométricas são derivadas de manobras forçadas. Isso pode explicar, pelo menos em parte, as associações moderadas entre a FOT e os parâmetros espirométricos descritos nas Tabelas 3 e 4.

Uma acurácia >0,80 é geralmente considerada adequada para uso clínico (96), e uma AUC>0,90 é considerada uma acurácia alta. Nesse sentido, a Figura 16B mostra que Rp se destaca entre os parâmetros do modelo eRIC, apresentando acurácia adequada para uso clínico em indivíduos leves e elevada em grupos em estágios mais avançados. Esses resultados são consistentes com a proposição de que as vias aéreas inferiores são as mais acometidas em pacientes com DPOC, e que as alterações nelas ocorrem desde os estágios iniciais da doença.

Considerando os parâmetros do modelo FrOr,  $\eta$  foi o que obteve maior acurácia diagnóstica na identificação da DPOC leve, dentre todos os parâmetros estudados (Figuras 17 e 18). Esse achado está de acordo com estudos anteriores que mostraram que  $\eta$  foi o parâmetro mais sensível na detecção de um declínio inicial da função pulmonar de pacientes adultos com anemia falciforme (119). Uma teoria explicativa

para esse achado pode ser proposta observando a Figura 15. O modelo FrOr apresentou os menores erros em todos os grupos estudados. No grupo controle, esse resultado reflete a capacidade desse modelo de caracterizar a dependência de frequência positiva da resistência observada experimentalmente em alguns indivíduos saudáveis. Em pacientes, a razão subjacente pode ser a capacidade dos modelos FrOr de se ajustarem a valores fracionários de 20 dB/dec, em contraste com os modelos de ordem inteira, que são limitados a múltiplos inteiros de 20 dB/dec.

As evidências apresentadas nas Figuras 17 e 18 apoiam a noção de que os modelos FrOr podem ser úteis em DPOC mais avançada. Os parâmetros deste modelo apresentaram acurácia diagnóstica adequada nos pacientes moderados (η) e alta acurácia (G) nos grupos de pacientes graves e muito graves. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores sobre a diferenciação entre lesões mamárias malignas e benignas detectadas na mamografia de rastreamento por raios-X (120), detecção de câncer (121), rastreamento para pacientes em hemodiálise (122), diferenciação de tumores cerebrais pediátricos de baixo e alto grau (123), e Avaliação da gravidade da doença de Parkinson (124).

Como esperado, a acurácia diagnóstica dos parâmetros tradicionais, eRIC e FrOr aumentou nos estágios mais avançados da DPOC (Figura 18). Rp foi o mais exato nos grupos de pacientes com doença moderada e grave. Esse achado provavelmente descreve a capacidade desse parâmetro em encapsular adequadamente as principais alterações fisiológicas observadas nessas duas classes de pacientes. Em pacientes muito graves, os parâmetros tradicionais, eRIC e FrOr apresentaram comportamento similar, com alta acurácia diagnóstica.

Em resumo, η (associado à heterogeneidade da ventilação pulmonar) (29, 36) foi o parâmetro mais acurado na identificação da DPOC leve, enquanto Rp (relacionado à resistência periférica) (30) foi o mais exato na doença moderada e grave. Na doença muito grave, Xm, Ax, Z4 e Cdin (todos relacionados com a homogeneidade do sistema respiratório) (74) foram os mais exatos.

Um crescente corpo de evidências sugere que a FOT pode desempenhar um papel fundamental no diagnóstico e no manejo da DPOC (125). Como este método é realizado durante a respiração a volume corrente e requer cooperação mínima, aparenta ser altamente adequado para esses pacientes, principalmente no estágio geriátrico, no qual os pacientes apresentam dificuldades em realizar os testes de função pulmonar tradicionais (126). A FOT apresenta uma longa história de

contribuições nas doenças respiratórias induzidas pelo tabagismo (19), e há evidências de que esse método permite uma análise detalhada da mecânica respiratória, o que pode ser útil como complemento aos exames tradicionais (18, 29, 126). Mais estudos em grupos com maior número de pacientes são necessários para confirmar essas evidências na DPOC (125). Este artigo fornece evidências adicionais de que alterações nos parâmetros de impedância podem indicar alterações fisiopatológicas precoces nas vias aéreas de pacientes com DPOC leve. Uma avaliação detalhada das anormalidades respiratórias em grupos com graus de gravidade aumentados também foi fornecida, juntamente com uma análise de acurácia diagnóstica que demonstrou um alto desempenho em pacientes moderados, graves e muito graves. Esses resultados confirmam o alto potencial da oscilometria respiratória na DPOC.

## 4.2 Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

Este estudo investigou o significado fisiológico e clínico dos parâmetros oscilométricos. Foi avaliado se a oscilometria está correlacionada e prediz a baixa tolerância ao exercício medida pelo teste AVD-Glittre e força de preensão manual em 30 pacientes com DPOC e 30 controles. Foi revelada uma clara associação entre oscilometria e capacidade funcional. A análise da curva ROC demonstrou que R4-R20 e Ax previram com exatidão o teste AVD-Glittre e a força de preensão manual. Esses resultados fornecem evidências claras de que os índices oscilatórios estão relacionados ao desempenho físico e são úteis na previsão de baixa tolerância ao exercício na DPOC.

A limitação funcional é um achado comum e importante em pacientes com DPOC (127), que está diretamente relacionado ao aumento da mortalidade (128), à maior frequência de exacerbações e hospitalizações (129) e à redução da qualidade de vida (39). A diminuição da capacidade de exercício em indivíduos com DPOC (Tabela 6) pode ser explicada por limitação ventilatória, anormalidades nas trocas gasosas e disfunção cardiovascular.

A Figura 19 mostra como a queda no desempenho físico detectada pelo teste AVD–Glittre impacta a mecânica respiratória avaliada pela oscilometria. É geralmente aceito que alterações anormais que afetam principalmente os pulmões também terão efeitos sistêmicos significativos. A Figura 19 corrobora esta hipótese e acrescenta novas informações, revelando valores de resistência aumentados (R4, R20) em pacientes com teste AVD–Glittre >210 s. Os aumentos observados na heterogeneidade da ventilação (R4-R20, fr), trabalho respiratório (Z4), propriedades elásticas (Ax) e complacência reduzida (Cdin) também se encontram de acordo com as alterações tipicamente observadas em pacientes com DPOC e limitações ao exercício. Essas alterações refletem a piora da obstrução das vias aéreas, aumento da secreção e alterações do parênquima pulmonar nesses pacientes (127).

Considerando o teste de preensão palmar como método de referência para detecção de anormalidades funcionais, a Figura 20 mostra que as alterações observadas nos parâmetros oscilométricos foram semelhantes às observadas utilizando o teste AVD–Glittre como referência. Curiosamente, as alterações observadas na oscilometria usando o teste AVD–Glittre e a análise de preensão palmar estão em estreita concordância com o observado anteriormente usando a TC6 como referência (45).

Estreitamente de acordo com a fisiologia envolvida (127), a Tabela 7 mostra associações diretas razoáveis e significativas entre tempo de teste AVD-Glittre, análise de teste de preensão palmar e parâmetros relacionados à obstrução das vias aéreas (R4), propriedades elásticas (Ax) e trabalho respiratório (Z4). A associação inversa observada com o tempo de teste Cdin e AVD-Glittre e a correlação direta observada com a análise teste de preensão palmar também são consistentes com esses princípios. Os efeitos sistêmicos devido a anormalidades pulmonares também podem explicar essas relações. Os resultados apresentados na Tabela 7 estão em estreita concordância com os obtidos recentemente por Yamamoto e cols. (45) utilizando a distância percorrida em 6 minutos (TC6) como índice de tolerância ao exercício. Associações razoáveis e significativas foram obtidas entre parâmetros oscilométricos e TC6. Os autores citados atribuíram as alterações e associações observadas à limitação do fluxo aéreo e à hiperinsuflação dinâmica. Também ressaltaram que estes fatores são predominantes na definição da dispneia de esforço e da gravidade da doença na DPOC. Esses resultados também refletem os obtidos por Zeng et al., (46) que recentemente encontraram correlações entre parâmetros resistivos e reativos com TC6 na DPOC. Também estão de acordo com o obtido por Yamamoto et al., (130) onde os autores observaram que os parâmetros oscilométricos se correlacionaram com os parâmetros ventilatórios de esforço e refletiram a tolerância ao exercício em indivíduos com DPOC durante testes em cicloergômetro. Resultados semelhantes também foram observados em adultos com anemia falciforme, analisando as correlações entre TC6 e parâmetros oscilométricos (119). As novas informações da Tabela 7 mostram que essas correlações se estendem às análises do teste AVD—Glittre e teste de preensão palmar. As associações observadas na Tabela 7 também são consistentes com as correlações fracas a moderadas entre a mecânica respiratória avaliada pela análise espirométrica e a TC6 (131, 132) e o teste de AVD-Glittre (38).

A Tabela 8 e a Figura 21A mostram que R4-R20 obteve a maior acurácia entre os parâmetros oscilométricos na predição da limitação ao exercício, avaliada pelo teste AVD–Glittre. A regressão logística multivariada revelou que R4-R20 foi o parâmetro mais preditivo de acordo com esses achados. Esse alto desempenho provavelmente ocorre porque esse parâmetro reflete a heterogeneidade da ventilação, o que resulta em anormalidades nas trocas gasosas. Outros achados interessantes foram que fr e Ax também podem predizer a limitação do exercício. Ressalta-se também que os três parâmetros citados obtiveram alta acurácia na predição da limitação ao exercício (AUC >0,90).

Conforme mostrado na Tabela 9 e Figura 21B, R4-R20 foi o mais acurado dos parâmetros estudados na predição da capacidade funcional anormal na DPOC com base nas avaliações de preensão manual. A MLR também descreveu R4-R20 como o parâmetro mais preditivo. Esses achados estão em estreita concordância com os obtidos pelo teste AVD-Glittre (Tabela 8), no qual esse parâmetro também foi o mais preditivo. Outro achado interessante foi que Ax também pode prever com exatidão usando avaliações de preensão manual (Tabela 9) e o teste AVD-Glittre (Tabela 8). Uma possível explicação para isso pode ser que as alterações na arquitetura brônquica decorrentes da DPOC levam a uma distribuição irregular da ventilação associada a desequilíbrios nas constantes de tempo pulmonares.

Existe atualmente um consenso na literatura sobre a necessidade de desenvolver novos testes de função pulmonar sensíveis e não invasivos para permitir a detecção precoce e acurada do declínio da função pulmonar (133-135). A oscilometria respiratória tem sido amplamente percebida como o estado-da-arte da

análise da função pulmonar (20) e uma das tecnologias emergentes mais promissoras nessa área (136, 137). No entanto, embora as vantagens associadas a um exame simples e detalhado sejam particularmente importantes, esse método ainda não é amplamente utilizado. Um dos principais aspectos que limitam sua ampla aplicação rotineira é que os parâmetros obtidos são clinicamente difíceis de interpretar. Nesse contexto prático, os achados do presente estudo podem ajudar a melhorar a prática clínica mostrando que as alterações ventilatórias avaliadas pela oscilometria podem antecipar com exatidão as limitações durante o exercício na DPOC. Essa habilidade está relacionada às relações causais entre ventilação adequada, disponibilidade de oxigênio e desempenho físico.

#### 5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

#### 5.1 Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

Os achados deste estudo estão sujeitos a, pelo menos, três limitações. Primeiro, a DPOC inclui enfisema e bronquite crônica. Esses diferentes fenótipos podem apresentar características diferentes. Os grupos estudados não consideraram essas particularidades e mais estudos são necessários para avaliar esses fenótipos específicos.

Em segundo lugar, pode-se argumentar que existem inúmeros modelos respiratórios, que diferentes modelos podem ser ajustados pelos mesmos dados de impedância, e que isso apresenta grandes dificuldades na comparação de resultados de diferentes estudos. Para minimizar esse problema, um modelo compartimental simples de quatro elementos e um modelo simples de ordem fracionária foram usados para interpretar as medidas de impedância respiratória. Essa redução da complexidade do modelo possibilita a utilização desses modelos por todos os pesquisadores interessados, bem como a interpretação adequada dos dados de FOT em termos fisiológicos, produzindo parâmetros capazes de fornecer uma descrição detalhada da estrutura e função pulmonar.

Terceiro, o presente estudo incluiu um tamanho de amostra relativamente pequeno, e estudos futuros devem incluir um número maior de sujeitos. Os leitores interessados podem examinar as características biométricas e os critérios de inclusão e exclusão adotados no presente estudo para avaliar se eles provavelmente obterão resultados semelhantes em sua própria população de pacientes.

O presente estudo foi baseado na obstrução das vias aéreas. A mais recente classificação "ABCD" Gold incorporou os resultados relatados pelos pacientes e destaca a importância da prevenção de exacerbações (1, 127). Uma avaliação detalhada usando oscilometria respiratória e análise de modelos poderia contribuir para elucidar as mudanças na mecânica respiratória nesta classificação recente. Estamos planejando fazer essas análises nas próximas etapas desta pesquisa.

## 5.2 Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

Primeiro, foi um estudo utilizando dados de um único centro; portanto, os resultados podem não representar toda a população de pacientes. Pode-se argumentar que recrutamos apenas 60 indivíduos e que os valores exatos das previsões permanecem desconhecidos. Estudos futuros devem incluir um número

maior de sujeitos. No entanto, esta análise preliminar contribui significativamente para um importante debate na literatura sobre o significado clínico e fisiológico dos parâmetros oscilométricos e fornece suporte para o uso desses índices na predição do desempenho ao exercício na DPOC.

Pode-se argumentar que o estudo e as populações de referência não são bem pareados por idade. No entanto, os grupos analisados podem ser considerados homogêneos, pois a altura é o parâmetro determinante na oscilometria, sendo este parâmetro homogêneo entre os grupos estudados.

Pode-se argumentar também que foram utilizados valores estimados do teste AVD-Glittre e análise teste de preensão palmar no grupo controle. Embora, na prática, algum valor fora da faixa normal possa surgir em medições reais, este é um evento raro, portanto, o uso de valores normais não deve influenciar significativamente os resultados. É essencial considerar também que o presente estudo utilizou valores de corte mundialmente reconhecidos para distinguir parâmetros de capacidade funcional normal e anormal, o que aumentou sua generalização.

Comparar medidas oscilométricas e espirométricas padrão para predizer a baixa capacidade funcional seria muito útil. Esta é uma questão importante a ser abordada em pesquisas futuras.

O presente estudo teve como objetivo explorar uma possível conexão entre parâmetros oscilométricos e desempenho funcional e a acurácia da oscilometria como preditor de anormalidades na capacidade funcional na DPOC. O estudo não foi desenhado para testar os pontos de corte obtidos. É uma continuação natural do presente estudo e será investigado nas etapas seguintes desta pesquisa.

Por fim, este estudo se concentrou em medições de impedância respiratória média, incluindo vários ciclos respiratórios. A análise envolvendo diferentes etapas do ciclo respiratório não foi avaliada. O desenvolvimento destas análises é uma clara direção para pesquisas futuras.

#### **CONCLUSÕES**

#### Fase 1 – O efeito da gravidade da obstrução

Este estudo mostrou inicialmente que o curso da gravidade crescente da DPOC foi adequadamente descrito pelos parâmetros tradicionais, bem como pelos parâmetros do modelo. Isso resultou em correlações significativas e consistentes

entre esses parâmetros e índices espirométricos. Além disso, essa avaliação melhorou nossa compreensão das anormalidades respiratórias nos diferentes estágios da DPOC.

As análises de acurácia diagnóstica forneceram evidências de que a modelagem de FrOr permitiu uma identificação altamente acurada em pacientes com alterações leves. Análise semelhante em grupos de pacientes moderados e graves mostrou que a modelagem eRIC forneceu o parâmetro mais preciso, enquanto em pacientes muito graves, os parâmetros tradicionais, eRIC e FrOr foram capazes de alcançar alta acurácia diagnóstica.

#### Fase 2 – Associação do modelamento respiratório com a capacidade funcional

Foi demonstrado que os parâmetros oscilométricos descreveram adequadamente a presença de limitação ao exercício. Isso resultou em correlações significativas e consistentes entre esses parâmetros e índices de capacidade funcional. A análise ROC demonstrou que os parâmetros oscilométricos alcançaram acurácia adequada e que R4-R20 e Ax alcançaram alta acurácia na predição do teste AVD-Glittre e da força de preensão manual. Esses resultados suportam e adicionam novas informações sobre a análise AVD-Glittre e teste de preensão palmar às descobertas anteriores usando TC6. Esses resultados sugerem que os parâmetros oscilométricos estão associados ao desempenho anormal do exercício na DPOC e podem ajudar a predizer a queda no desempenho funcional desses pacientes.

#### REFERÊNCIAS

- 1. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <a href="http://www.goldcopdorg">http://www.goldcopdorg</a>. 2022.
- 2. Barnes PJ. Small airways in COPD. N Engl J Med. 2004;350(26):2635-7.
- 3. World Health Organisation. Health topics; 2021. Available from: <a href="https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\_1">https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\_1</a>.
- 4. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, et al. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. BMC Public Health. 2015;v. 15.

- 5. Zaher C, Halbert R, Dubois R, George D, Nonikov D. Smoking-related diseases: the importance of COPD. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2004;8(12).
- 6. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. The Lancet Respiratory medicine. 2022;10(5).
- 7. Karkhanis V, Joshi J. Spirometry in chronic obstructive lung disease (COPD). The Journal of the Association of Physicians of India. 2012;60 Suppl.
- 8. Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. Eur Respir Rev. 2009;18(114):198-212.
- 9. Fu S, Yu W, Wong C, Lam M. Prevalence of undiagnosed airflow obstruction among people with a history of smoking in a primary care setting. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2016;11.
- 10. Bai J, Chen X, Liu S, Yu L, Xu J. Smoking cessation affects the natural history of COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2017;12.
- 11. Cavalcanti J, Lopes A, Jansen J, Melo P. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Respiratory medicine. 2006;100(12).
- 12. Di Mango A, Lopes A, Jansen J, Melo P. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. Respiratory medicine. 2006;100(3).
- 13. Amaral JL, Lopes AJ, Jansen JM, Faria AC, Melo PL. Machine learning algorithms and forced oscillation measurements applied to the automatic identification of chronic obstructive pulmonary disease. Comput Methods Programs Biomed. 2012;105(3):183-93.
- 14. Tomalak W, Czajkowska-Malinowska M, Radliński J. Application of impulse oscillometry in respiratory system evaluation in elderly patients. Pneumonologia i alergologia polska. 2014;82(4).
- 15. Czajkowska-Malinowska M, Tomalak W, Radliński J. Quality of spirometry in the elderly. Pneumonologia i alergologia polska. 2013;81(6).
- 16. Dubois A, Brody A, Lewis D, Burgess B. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. Journal of applied physiology. 1956;8(6).
- 17. Kaczka DW, Dellaca RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. Crit Rev Biomed Eng. 2011;39(4):337-59.
- 18. King G, Bates J, Berger K, Calverley P, Melo P, Dellacà R, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. The European respiratory journal. 2020;55(2).
- 19. Faria A, Silva K, Costa G, Lopes A, Melo P. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory changes. . In: Hudak RP, Majernik M, editors Biomedical Engineering Technical Applications in Medicine. 2012;Vol. 1. Croatia: InTech.
- 20. Bates J, Irvin C, Farré R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. Comprehensive Physiology. 2011;1(3).
- 21. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. Respiration. 2009;78(1):93-104.
- 22. Sá P, Lopes A, Jansen J, Melo P. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy. Clinics. 2013;68(5):644-51.
- 23. Sá P, Castro H, Lopes A, Melo P. Early Diagnosis of Respiratory Abnormalities in Asbestos-Exposed Workers by the Forced Oscillation Technique. PLoS One. 2016;11(9):e0161981.
- 24. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. Biomed Eng Online. 2009;8(1):22.
- 25. Miranda I, Faria A, Lopes A, Jansen J, Melo P. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. PloS one. 2013;8(4).

- 26. Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, Cosío BG, Flezar M, Koulouris N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research a consensus document from six scientific societies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2593-610.
- 27. Nilsson AM, Theander E, Hesselstrand R, Piitulainen E, Wollmer P, Mandl T. The forced oscillation technique is a sensitive method for detecting obstructive airway disease in patients with primary Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol. 2014;43(4):324-8.
- 28. Peters U, Hernandez P, Dechman G, Ellsmere J, Maksym G. Early detection of changes in lung mechanics with oscillometry following bariatric surgery in severe obesity. Appl Physiol Nutr Metab. 2016;41(5):538-47.
- 29. Ribeiro C, Faria A, Lopes A, Melo P. Forced oscillation technique for early detection of the effects of smoking and COPD: contribution of fractional-order modeling. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3281-95.
- 30. Lima A, Faria A, Lopes A, Jansen J, Melo P. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. Biomedical engineering online. 2015;14.
- 31. Ionescu C, De Keyser R. Relations between fractional-order model parameters and lung pathology in chronic obstructive pulmonary disease. IEEE transactions on bio-medical engineering. 2009;56(4).
- 32. Ionescu C, Derom E, De Keyser R. Assessment of respiratory mechanical properties with constant-phase models in healthy and COPD lungs. Computer methods and programs in biomedicine. 2010;97(1).
- 33. Ionescu C, Desager K, De Keyser R. Fractional order model parameters for the respiratory input impedance in healthy and in asthmatic children. Computer methods and programs in biomedicine. 2011;101(3).
- 34. Ionescu C. The human respiratory system: an analysis of the interplay between anatomy, structure, breathing and fractal dynamics: Springer Science & Business Media; 2013.
- 35. Ionescu C, Desager K, Vandersteen G, De Keyser R. Respiratory mechanics in children with cystic fibrosis. Biomedical Signal Processing and Control. 2014;11:74-9.
- 36. Faria A, Veiga J, Lopes A, Melo P. Forced oscillation, integer and fractional-order modeling in asthma. Computer methods and programs in biomedicine. 2016;128.
- 37. Aarli BB, Calverley PM, Jensen RL, Dellacà R, Eagan TM, Bakke PS, et al. The association of tidal EFL with exercise performance, exacerbations, and death in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2179-88.
- 38. Skumlien S, Hagelund T, Bjortuft O, Ryg M. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. Respir Med. 2006;100(2):316-23.
- 39. Dechman G, Scherer S. Outcome Measures in Cardiopulmonary Physical Therapy: Focus on the Glittre ADL-Test for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cardiopulmonary physical therapy journal. 2008;19(4).
- 40. Gulart A, Munari A, Klein S, Santos da Silveira L, Mayer A. The Glittre-ADL Test Cut-Off Point to Discriminate Abnormal Functional Capacity in Patients with COPD. COPD. 2018;15(1).
- 41. Strandkvist V, Backman H, Röding J, Stridsman C, Lindberg A. Hand grip strength is associated with forced expiratory volume in 1 second among subjects with COPD: report from a population-based cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2527-34.
- 42. Jeong M, Kang H, Song P, Park H, Jung H, Lee S, et al. Hand grip strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2385-90.
- 43. Albarrati A, Gale N, Enright S, Munnery M, Cockcroft J, Shale D. A simple and rapid test of physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1785-91.
- 44. Zimmermann S, Thamrin C, Chan A, Bertolin A, Chapman D, King G. Relationships Between Forced Oscillatory Impedance and 6-minute Walk Distance After Pulmonary Rehabilitation in COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;15.

- 45. Yamamoto A, Shirai T, Hirai K, Tanaka Y, Watanabe H, Endo Y, et al. Oscillometry as a Predictor of Exercise Tolerance in COPD. COPD. 2020;17(6).
- 46. Zeng G, Chen L, Fan H, Wu L, Wu X, Fang Z, et al. The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: a cross-sectional study. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2018;14.
- 47. Tarantino A. Doenças Pulmonares 6ª edição: Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 2008.
- 48. Bethlem N. Pneumologia. Pneumologia2000. p. 956-.
- 49. Costa A, Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Sensibilidade e especificidade da técnica de oscilações forçadas no diagnóstico precoce da DPOC. Pulmão RJ. 2008;17((2-4)):70-5.
- 50. Vestbo J. COPD: Definition and Phenotypes. Clinics in Chest Medicine. 2014;35(1):1-6.
- 51. Petty T. COPD in perspective. Chest. 2002;121(5 Suppl).
- 52. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. European Respiratory Journal. 2007;30(5):993-1013.
- 53. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. Prim Care Respir J. 2013;22(3):338-43.
- 54. Laënnec R. A Treatise in the Diseases of the Chest and on Mediate Auscultation, 4th edn (1819). Translation by J Forbes London: Longman. 1834.
- 55. West JB. Fisiopatologia Pulmonar Princípios Básicos. 8 ed: Artmed Editora; 2013.
- 56. Goldklang M, Stockley R. Pathophysiology of Emphysema and Implications. Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla). 2016;3(1).
- 57. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004;364(9435):709-21.
- 58. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet. 2003;362(9389):1053-61.
- 59. Kim V, Criner G. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(3).
- 60. Graham B, Steenbruggen I, Miller M, Barjaktarevic I, Cooper B, Hall G, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(8).
- 61. Bohadana A, Teculescu D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. Respiratory medicine. 2004;98(2).
- 62. Boros P, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Spirometry in interstitial lung diseases. Respiration; international review of thoracic diseases. 2004;71(4).
- 63. Reis C, Karloh M, Fonseca F, Biscaro R, Mazo G, Mayer A. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia. 2018;44(5).
- 64. Corrêa K, Karloh M, Martins L, Santos K, Mayer A. O teste de AVD-Glittre é capaz de diferenciar a capacidade funcional de indivíduos com DPOC da de saudáveis? Rev Bras Fisioter. 2011;v. 15(n. 6):p. 467-73.
- 65. Karloh M, Karsten M, Pissaia F, Araujo C, Mayer A. Physiological responses to the Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of rehabilitation medicine. 2014;46(1).
- 66. Gulart A, Araujo C, Munari A, Santos K, Karloh M, Foscarini B, et al. The minimal important difference for Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Brazilian journal of physical therapy. 2020;24(1).
- 67. da Silva K, Leal D, da Rocha J, Ballico A, Haupenthal A, Viana J, et al. Glittre activities of daily living test is reliable and valid in hemodialysis patients. Disability and rehabilitation. 2022.
- 68. Choi Y, Lee J, Kim Y. Association between physical activity and dynapenia in older adults with COPD: a nationwide survey. Scientific reports. 2022;12(1).

- 69. Kim S, Yoon H, Rhee C, Jung H, Lee H, Jo Y. Hand Grip Strength and Likelihood of Moderate-to-Severe Airflow Limitation in the General Population. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2022;17.
- 70. Burtin C, Ter Riet G, Puhan M, Waschki B, Garcia-Aymerich J, Pinto-Plata V, et al. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicentre analysis. Thorax. 2016;71(1).
- 71. Qaisar R, Karim A, Muhammad T. Circulating Biomarkers of Handgrip Strength and Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;15.
- 72. Martinez C, Diaz A, Meldrum C, McDonald M, Murray S, Kinney G, et al. Handgrip Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Associations with Acute Exacerbations and Body Composition. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(11).
- 73. Kaminsky D, Simpson S, Berger K, Calverley P, de Melo P, Dandurand R, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2022;31(163).
- 74. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. Medical & biological engineering & computing. 2001;39(5).
- 75. Melo PL. Técnica de oscilações forçadas na prática pneumológica: Princípios e exemplos de potenciais aplicações. Pulmão RJ. 2015;24(1):42-8.
- 76. Ribeiro C, Lopes A, Melo P. Oscillation Mechanics, Integer and Fractional Respiratory Modeling in COPD: Effect of Obstruction Severity. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;15.
- 77. Peslin R. Methods for measuring total respiratory impedance by forced oscillations. Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire. 1986;22(6):621-31.
- 78. Pride NB. Forced oscillation techniques for measuring mechanical properties of the respiratory system. Thorax. 1992;47(4):317-20.
- 79. Lopes A, Mogami R, Camilo G, Machado D, Melo P, Carvalho A. Relationships between the pulmonary densitometry values obtained by CT and the forced oscillation technique parameters in patients with silicosis. The British journal of radiology. 2015;88(1049).
- 80. Diong B, Nazeran H, Nava P, Goldman M. Modeling human respiratory impedance. Comparing the best method with the least estimation errors. IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society. 2007;26(1).
- 81. Ribeiro F, Lopes A, Melo P. Reference values for respiratory impedance measured by the forced oscillation technique in adult men and women. Clin Respir J. 2018;12(6):2126-35.
- 82. Grimby G, Takishima T, Graham W, Macklem P, Mead J. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. The Journal of clinical investigation. 1968;47(6).
- 83. Landser FJ, Clement J, Van de Woestijne KP. Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations: influence of smoking. Chest. 1982;81(5):586-91.
- 84. Pasker H, Schepers R, Clément J, Van de Woestijne K. Total respiratory impedance measured by means of the forced oscillation technique in subjects with and without respiratory complaints. The European respiratory journal. 1996;9(1).
- 85. Yang S, Yang S. Bronchial responsiveness and lung function related to cigarette smoking and smoking cessation. Chang Gung medical journal. 2002;25(10).
- 86. Dellacà RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. Eur Respir J. 2004;23(2):232-40.
- 87. Faria ACD, da Costa AA, Lopes AJ, Jansen JM, de Melo PL. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(12):1295-304.
- 88. Silva KK, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Total inspiratory and expiratory impedance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(12):2085-91.

- 89. Silva K, Faria A, Lopes A, Melo P. Within-breath respiratory impedance and airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2015;70(7).
- 90. Pereira C. Diretrizes Brasileiras de Espirometria. J Pneumol. 2002;28(3):S1-82.
- 91. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
- 92. Lorino A, Zerah F, Mariette C, Harf A, Lorino H. Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. The European respiratory journal. 1997;10(1).
- 93. Brochard L, Pelle G, de Palmas J, Brochard P, Carre A, Lorino H, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. The American review of respiratory disease. 1987;135(3).
- 94. Nagels J, Làndsér F, van der Linden L, Clément J, Van de Woestijne K. Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology. 1980;49(3).
- 95. Oostveen E, Peslin R, Gallina C, Zwart A. Flow and volume dependence of respiratory mechanical properties studied by forced oscillation. Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985). 1989;67(6).
- 96. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988;240(4857):1285-93.
- 97. Dawson B, Trapp R. Basic & clinical biostatistics. Basic & clinical biostatistics2004. p. 438-.
- 98. Conneely K, Boehnke M. So many correlated tests, so little time! Rapid adjustment of P values for multiple correlated tests. American journal of human genetics. 2007;81(6).
- 99. Pereira C, Sato T, Rodrigues S. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007;33(4):397-406.
- 100. Karloh M, Araujo C, Gulart A, Reis C, Steidle L, Mayer A. The Glittre-ADL test reflects functional performance measured by physical activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Brazilian journal of physical therapy. 2016;20(3).
- 101. Pereira C, Simões S, Pereira J, Gerstler F, Nakatani J. Reference values for spirometry in Brazilian adults. J Brasileiro de Pneumologia. 1992;18:10–22.
- 102. Perez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Espinosa-Mora J, Camacho-Ortiz A. Use of self-administered surveys through QR code and same center telemedicine in a walk-in clinic in the era of COVID-19. Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA. 2020;27(6).
- 103. Melo P, Werneck M, Giannella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. Review of Scientific Instruments. 2000;71(7):2867-72.
- 104. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. The Journal of hand surgery. 1984;9(2).
- 105. Novaes RD, Miranda AS, Silva JO, Tavares BVF, Dourado VZ. Reference equations for predicting of handgrip strength in Brazilian middle-aged and elderly subjects. Fisioter Pesq. 2009;v. 16(n. 3):p. 217-22.
- 106. Lauretani F, Russo C, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2003;95(5).
- 107. Elbedewy R, El Said S, Taha R. Indicators of Abnormal Hand Grip Strength Among Older Egyptian Adults. Journal of multidisciplinary healthcare. 2020;13.
- 108. Goedhart D, Zanen P, Kerstjens H, Lammers J. Discriminating asthma and COPD based on bronchodilator data: an improvement of the methods. Physiological measurement. 2005;26(6).
- 109. Ribeiro C, Lopes A, de Melo P. Respiratory Oscillometry in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Association with Functional Capacity as Evaluated by Adl Glittre Test and Hand Grip Strength Test. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2022;17.
- 110. Croxton T, Weinmann G, Senior R, Hoidal J. Future research directions in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(6).

- 111. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease—antiprotease imbalance, and inflammation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:413-21.
- 112. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J. 2003;22(6):1026-41.
- 113. Su Z, Guan W, Li S, Ding M, Chen Y, Jiang M, et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2018;13.
- 114. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2343-53.
- 115. Dellacà R, Duffy N, Pompilio P, Aliverti A, Koulouris N, Pedotti A, et al. Expiratory flow limitation detected by forced oscillation and negative expiratory pressure. The European respiratory journal. 2007;29(2).
- 116. Faria ACD, Carvalho ARS, Guimaraes ARM, Lopes AJ, Melo PL. Association of respiratory integer and fractional-order models with structural abnormalities in silicosis. Comput Methods Programs Biomed. 2019;172:53-63.
- 117. Elbehairy AF, Guenette JA, Faisal A, Ciavaglia CE, Webb KA, Jensen D, et al. Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD. Eur Respir J. 2016;48(3):694-705.
- 118. Miyoshi S, Katayama H, Matsubara M, Kato T, Hamaguchi N, Yamaguchi O. Prediction of Spirometric Indices Using Forced Oscillometric Indices in Patients with Asthma, COPD, and Interstitial Lung Disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;15.
- 119. Marinho C, Maioli M, Amaral J, Lopes A, Melo P. Respiratory resistance and reactance in adults with sickle cell anemia: Part 2-Fractional-order modeling and a clinical decision support system for the diagnosis of respiratory disorders. PloS one. 2019;14(3).
- 120. Bickelhaupt S, Steudle F, Paech D, Mlynarska A, Kuder T, Lederer W, et al. On a fractional order calculus model in diffusion weighted breast imaging to differentiate between malignant and benign breast lesions detected on X-ray screening mammography. PloS one. 2017;12(4).
- 121. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. Magnetic resonance in medicine. 2007;58(6).
- 122. Wu J, Li C, Chen G, Ho Y, Lin C. Peripheral arterial disease screening for hemodialysis patients using a fractional-order integrator and transition probability decision-making model. IET systems biology. 2017;11(2).
- 123. Sui Y, Wang H, Liu G, Damen F, Wanamaker C, Li Y, et al. Differentiation of Low- and High-Grade Pediatric Brain Tumors with High b-Value Diffusion-weighted MR Imaging and a Fractional Order Calculus Model. Radiology. 2015;277(2).
- 124. Mucha J, Mekyska J, Galaz Z, Faundez-Zanuy M, Lopez-de-Ipina K, Zvoncak V, et al. Identification and monitoring of Parkinson's disease dysgraphia based on fractional-order derivatives of online handwriting. Applied Sciences. 2018;8(12):2566.
- 125. Pang C-S, Chen M, Hu J, Wen F-Q. Diagnostic value of oscillation technique for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Current Science. 2015:1697-703.
- 126. Tse H, Tseng C, Wong K, Yee K, Ng L. Accuracy of forced oscillation technique to assess lung function in geriatric COPD population. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2016;11.
- 127. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Montes de Oca M, Lopez MV, Jardim JR, Muino A, et al. Instability in the COPD diagnosis upon repeat testing vary with the definition of COPD. PLoS One. 2015;10(3):e0121832.
- 128. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó J. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006;61(9).
- 129. Pitta F, Troosters T, Probst V, Spruit M, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. Chest. 2006;129(3).

- 130. Yamamoto Y, Miki K, Matsuki T, Fukushima K, Oshitani Y, Kagawa H, et al. Evaluation of Exertional Ventilatory Parameters Using Oscillometry in COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;15.
- 131. Singh S, Puhan M, Andrianopoulos V, Hernandes N, Mitchell K, Hill C, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. The European respiratory journal. 2014;44(6).
- 132. Rambod M, Porszasz J, Make B, Crapo J, Casaburi R. Six-minute walk distance predictors, including CT scan measures, in the COPDGene cohort. Chest. 2012;141(4).
- 133. Ko F, Hui D, Lai C. Worldwide burden of COPD in high-and low-income countries. Part III. Asia-Pacific studies [State of the Art Series. Chronic obstructive pulmonary disease in high-and low-income countries. Edited by G. Marks and M. Chan-Yeung. Number 6 in the series]. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008;12(7):713-7.
- 134. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. Therapeutic advances in respiratory disease. 2020;14.
- 135. Chukowry P, Spittle D, Turner A. Small Airways Disease, Biomarkers and COPD: Where are We? International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2021;16.
- 136. Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD. Respirology (Carlton, Vic). 2015;20(2).
- 137. MacIntyre N. The future of pulmonary function testing. Respiratory care. 2012;57(1).

**APÊNDICE A -** Oscillation Mechanics, Integer and Fractional Respiratory Modeling in COPD: Effect of Obstruction Severity (Artigo punlicado)

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

open access to scientific and medical research



ORIGINAL RESEARCH

# Oscillation Mechanics, Integer and Fractional Respiratory Modeling in COPD: Effect of Obstruction Severity

This article was published in the following Dove Press journal: International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Caroline Oliveira Ribeiro 1 Agnaldo José Lopes 1 Pedro Lopes de Melo 1

<sup>1</sup>Biomedical Instrumentation Laboratory, Institute of Biology and Faculty of Engineering, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Pulmonary Function Laboratory, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>3</sup>Pulmonary Rehabilitation Laboratory, Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro, Brazil Email plopes@uerj.br

**Purpose:** This research examines the emerging role of respiratory oscillometry associated with integer (InOr) and fractional order (FrOr) respiratory models in the context of groups of patients with increasing severity. The contributions to our understanding of the respiratory abnormalities along the course of increasing COPD severity and the diagnostic use of this method were also evaluated.

Patients and Methods: Forty-five individuals with no history of smoking or pulmonary diseases (control group) and 141 individuals with diagnoses of COPD were studied, being classified into 45 mild, 42 moderate, 36 severe and 18 very severe cases.

Results: This study has shown initially that the course of increasing COPD severity was adequately described by the model parameters. This resulted in significant and consistent correlations among these parameters and spirometric indexes. Additionally, this evaluation enhanced our understanding of the respiratory abnormalities in different COPD stages. The diagnostic accuracy analyses provided evidence that hysteresivity, obtained from FrOr modeling, allowed a highly accurate identification in patients with mild changes [area under the receiver operator characteristic curve (AUC)= 0.902]. Similar analyses in groups of moderate and severe patients showed that peripheral resistance, derived from InOr modeling, provided the most accurate parameter (AUC=0.898 and 0.998, respectively), while in very severe patients, traditional, InOr and FrOr parameters were able to reach high diagnostic accuracy (AUC>0.9).

**Conclusion:** InOr and FrOr modeling improved our knowledge of the respiratory abnormalities

along the course of increasing COPD severity. In addition, the present study provides evidence that these models may contribute in the diagnosis of COPD. Respiratory oscillometry exams require only tidal breathing and are easy to perform. Taken together,

these practical considera-tions and the results of the present study suggest that respiratory oscillometry associated with InOr and FrOr models may help to improve lung function tests in COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD physiopathology, diagnostic of respiratory diseases, oscillation mechanics, respiratory oscillometry, respiratory modeling, integer-order modeling, fractional-order modeling

#### Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. It is responsible for a major public health issue in the 21st century, resulting in an increasing economic and social burden. It is currently the fourth and will soon become the third most frequent cause of death, accounting for 6% of all deaths in the world. COPD is defined as a chronic

submit your manuscript | www.dovepress.com

DovePress

available at https://www.dovepress.com/terms.

http://doi.org/10.2147/COPD.S276690

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15 3273-3289

2020 Ribeiro et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are

3273

php and incorporate the Creative Commons Attribution - Non Commercial (urported, v3.0) License (http://creative.commons.org/licenses/by-nc/3.0/). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (https://www.dovepress.com/terms.php).

Ribeiro et al

respiratory condition that is characterized by a persistent progressive limitation of airflow associated with an inflammatory response in the airways and lung, responsive to harmful particles or gases.<sup>2,3</sup> Airflow limitation, which is characteristic of the disease, is basically caused by four

major mechanisms: loss of elasticity; alveolar destruction as

a result of emphysema; decrease in airway calibers; and

obstruction of small airways with secretion, a result of

chronic bronchitis.4 Airflow limitation is usually diagnosed by spirometry, an exam performed to classify and grade the severity of the disease. The diagnosis occurs from the ratio of volume

expired in the first second/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/ FVC) after bronchodilator (BD) <0.70, and its classification in stages is based on the parameter of volume expired in the first second (FEV<sub>1</sub>). $^{2,4,5}$ 

Despite being considered the gold standard, spirometry requires high cooperation on the part of the volunteers, and great effort in the execution of the expiratory maneuver. These factors become a major disadvantage, since this procedure can temporarily cause several changes in

bronchomotor tone, which can result in variation in the

quality of the final exam results.<sup>6,7</sup>

The forced oscillation technique (FOT), also known as respiratory oscillometry, consists of a non-invasive method, which aims to assess the resistance and reactance of the respiratory system during spontaneous ventilation. The method is based on the application of sinusoidal pressure variations in the opening of the airway through a mouthpiece during spontaneous ventilation. The exam is simple to perform, requiring a short time to be per-formed and little collaboration from patients.<sup>8,9</sup> This method has reached a high level of sophistication, cur- rently representing the state of the art in terms of asses- sing lung function. It has been successfully applied in our laboratory and in several other research groups to diag- nose changes in respiratory mechanics associated with diseases. 10-18

The extended RIC model (eRIC) has been suggested as a model that shows improvements compared to the basic RIC model. In these models, R is the central airway resistance analog, Rp describes peripheral resistance, and I and C are associated with pulmonary inertia and compliance, respectively. The eRIC model can also be used to assess total resistance (Rt = R + Rp).<sup>19</sup>

Fractional-order models (FrOr) in combination with respiratory oscillometry have recently been proposed, allowing a more detailed and accurate description of the dynamic behavior of the respiratory system.<sup>20–24</sup> These models help to obtain a new view on the mechanisms associated with peripheral changes in the diseased lung.<sup>25</sup> They can provide information associated with resistive properties and hysteresis, which reflects the increase in heterogeneity and changes in lung structure. Information is also provided on the damping factor, associated with parenchymal deformity and elastance. 18,25

Dovepress

A previous study by our group showed that these parameters are adequate to describe the initial effects of COPD, observed in individuals with mild disease.<sup>18</sup> However, there are no studies in the literature evaluating the description of the effects of COPD in advanced stages using these models. The contribution to the understanding of the pathophysiology of COPD and the diagnostic use of these models has not yet been investigated.

In this context, the main objectives of this study were to 1) analyze the potential of respiratory oscillometry combined with the eRIC and FrOr models in the different classifications of COPD; and 2) determine the best parameters for diagnosing the different stages of the disease.

#### Patients and Methods Study Design

The respiratory oscillometry and spirometry tests were evaluated at the Biomedical Instrumentation Laboratory of the Roberto Alcântara Gomes Biology Institute at the State University of Rio de Janeiro (LIB/UERJ). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital. Prior to the tests, the volunteers were previously informed of the research and gave their consent by signing the informed consent form (ICF).

For the control group, healthy volunteers were recruited. They were over 40 years old, non-smokers, with no history of respiratory infections in the last thirty days at the time of the exams, no pulmonary, cardiovas- cular or orthopedic diseases, clinically stable, and with spirometric and respiratory oscillometry exams compatible with normality.26,27 Patients were classified according to the GOLD criteria.<sup>2</sup> Patients over 40 years old with aprevious diagnosis of COPD, in mild, moderate, severe and very severe disease stages, were studied. They had no history of respiratory infections in the last thirty days atthe time of exams and no history of cardiovascular or orthopedic diseases. Before the exams were performed,

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15 Dovepress Ribeiro et al

all patients took their usual medication, except for the use of bronchodilators (BD), to avoid interference in the assessment, as established by the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).<sup>28</sup>

All examinations were performed by a duly qualified and experienced operator. All research subjects were instructed to avoid large meals before the exams were performed. The following spirometric parameters were evaluated: Forced Vital Capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, Expiratory Flow 25–75% (FEF<sub>25-75</sub>%) and FEF<sub>25-75</sub>/FVC ratio.

#### Respiratory Impedance Measurements

For the evaluation of respiratory mechanics, a multi-frequency respiratory oscillometry was performed, where pressure oscillations were applied in the frequency range of interest (4–32 Hz), with amplitude of approximately 1 cmH $_2$ O produced by a loudspeaker coupled to the respiratory system through of a nozzle for individual use. The resulting flow and pressure signals were measuredclose to the mouth by a pneumotachograph and a pressure transducer, respectively.

During examinations, volunteers remain seated with their heads in a neutral position, use a nose clip, maintain spontaneous breathing through a mouthpiece and must firmly support their cheeks and chin with both hands to minimize shunt. Three tests were conducted, each lasting 16 seconds, with the mean score being adopted as the final result. To be considered acceptable, the test should be free of respiratory pauses and presented stable tidal volumes. Common artifacts, such as coughs, swallows and leaks, were identified observing the pressure and flow signals. The forced pseudo-random noise used in this study was composed of a frequency range between 4 and 32 Hz. To exclude outlying values, the coefficient of variability at the lowest oscillation frequency (4Hz) of the three tests used was ≤10%. To reduce the influence of spontaneous breathing, the minimum coherence function (CF) for acceptable results was 0.9. The exams were repeated until all frequencies analyzed had this minimum CF value.

Respiratory resistance curves were submitted to linear regression analysis in the 4–16 Hz range, which allowed us to obtain the respiratory resistance extrapolated at 0 Hz (R0), and the frequency dependence of Rrs expressed as the slope (S) of the linear relationship between the resistive impedance and frequency. We also calculated the mean resistance (Rm) in this frequency range. R0

describes the low-frequency range, reflecting the Newtonian resistance of the respiratory system. This includes the resistance of the airways and tissue resistance originating from the lung and chest wall, along with the effect of gas redistribution (pendelluft).<sup>29</sup> S describes the resistance change with frequency and is related to respiratory system non-homogeneities, 30 while Rm is related with the mid-frequency range resistance, which is sensitive to the airway caliber, reflecting resistance in the central airways.<sup>31</sup> There is not a consensus in the literature con- cerning what are the best parameters to interpret respira- tory impedance curves. To contribute to elucidate this question, other widely used respiratory resistance para-meters were also analyzed: the resistances at 4 Hz (R4), 12 Hz (R12) and 20 Hz (R20), representing the low, mid and high-frequency spectra, respectively, and the fre- quency dependence of resistance, which was represented as the difference between R4 and R20 (R4-R20).

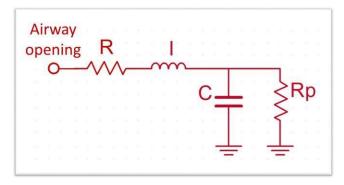
The imaginary part of the impedance was interpreted using five indexes: mean reactance (Xm), resonance frequency (fr) and respiratory system dynamic compli- ance (Cdyn), the impedance module, and the area under the reactance curve (Ax). Mean reactance was calculated using the 4 to 32 Hz frequency range and describes respiratory system inhomogeneity. The frequency at which Xrs becomes zero is known as the resonance frequency.<sup>32</sup> Cdyn reflects the total compliance of the respiratory system, including airway compliance, chest wall compliance and pulmonary compliance. This para- meter is also related to the homogeneity of the respiratory system.<sup>31</sup> The reactance at 4 Hz was used to calculate Cdyn (Cdyn =  $1/2\pi fX4$ ). The total mechanical load of the respiratory system was studied analyzing the4 Hz impedance module (Z4), which reflects respiratory resistance compliance.33 Ax was also analyzed using the area from the triangle composed by the lowest frequency (4Hz), the associated reactance (X4) and the fr.8

#### Integer-Order Respiratory Modeling

Multifrequency impedance analyses using models with equivalent electrical circuits enable a detailed description of the respiratory system. In addition to being useful for improving our understanding of respiratory biomechanics, these parameters can improve the detection, diagnosis and, consequently, the treatment of lung diseases.

In the particular case of the extended RIC model (eRIC, Figure 1), the peripheral resistance (Rp) enables

Ribeiro et al Dovepress



**Figure 1** Two-compartment integer-order modeling used to describe the respira- tory system. The resistance (R), inductance (I) and capacitance (C), reflects respira- tory resistance, inertance and compliance, respectively. The small airways (peripheral) resistance is represented by Rp.

observing the frequency dependence of the typical data of

the real impedance component, which are beyond the capacity of the traditional RIC model.

This additional component describes the resistance pre-

sented by the small airways in the respiratory system. In this study, we also assessed total resistance (Rt = R + Rp),

which includes the effects of central and peripheral airways. 19

#### Fractional-Order Respiratory Modeling

The fractional-order model (FrOr) (Figure 2) is described in Equation 1. This model was the one that performed better in a previous comparative study investigating the use of several fractional models in asthma.<sup>25</sup> It includes a frequency-dependent inertia (FrL), which takes into account the ability of fractional terms to approximate resistive properties  $(0 \le \alpha \le 1)$  and a tissue-related component described as a constant-phase impedance in the form of a fractional compliance (FrC) associated with a fractional coefficient  $(0 \le \beta \le 1)$ .

These results were interpreted physiologically using the damping factor (G, equation 2), elastance (H, equation 3)

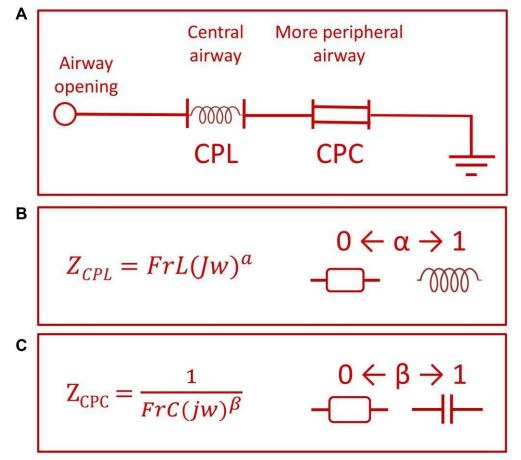


Figure 2 Fractional-order two compartment model used (A), including a constant phase inertance (CPL) and a constant phase compliance (CPC) composed by a fractional inertance (FrL) and a fractional compliance (FrC). The ability of the fractional elements FrL and FrC to describe the resistive and reactive respiratory properties, depending of  $\alpha$  and  $\beta$  values, is described in (B) and (C), respectively.

Dovepress Ribeiro et al

and the hysteresis coefficient ( $\eta$ , equation 4), as described below:

$$H \frac{1}{\sin^2 \frac{\pi}{\beta}}$$
 (2)

$$C \qquad 2$$

$$G \ ^{1}4 \quad \frac{1}{\cos} \stackrel{\bullet}{\pi} \stackrel{\bullet}{\beta} \qquad (3)$$

$$\eta \frac{G}{H}$$
 (4)

The damping factor is associated with energy dissipation in the respiratory system, while H reflects the potential storage of elastic energy (elastance). Hysteresivity describes the heterogeneity of pulmonary ventilation. 18,25

The parameters of the eRIC and FrOr models were estimated using the ModeLIB program, developed at LIB/UERJ using the LABVIEW<sup>TM</sup> 2018 (National

Instruments, Austin, TX) environment. This program uses the Levenberg-Marquardt algorithm to determine the set of parameters of the model that best represents the input data established in terms of least squares. Together with the model estimates, this analysis also provides the calculation of the error value, defined as the square root of the sum of the quadratic errors (MSE) in the impedance adjustments in the real and imaginary curves. <sup>19</sup> A further error analysis was performed using the mean relative distance from the model and measured resistance and reactance values (Rd), according to the procedure used by Oostveen et al. <sup>34</sup>

#### Statistical Analysis

To obtain the sample size necessary for this research, the MedCalc® 13 software (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) was used. The average value used for calculation was based on a previous study 18 and preliminary results from the present study, with type I and type II errors of 2.5% being assumed. These analyses resulted in a mini- mum number of 45 volunteers in the control group, and 45 patients with mild cases, 26 moderate, 16 severe and 11 very severe.

The distribution characteristics of the samples were evaluated using the Shapiro–Wilk normality test. When the sample showed a normal distribution behavior (parametric), the One-Way ANOVA test was used. On the other hand, when the distribution showed a non-normal (non-parametric) characteristic, the Kruskal–Wallis ANOVA test was used. For analysis between groups with para-metric distribution, the independent Student's *t*-test was

used, and for non-parametric, Mann Whitney was used. Statistical analyses were performed using the OriginLab Origin<sup>®</sup> 8.0 program (Microcal Software Inc,

Northampton, USA).

The assessment of sensitivity and specificity through the elaboration of the ROC (Receiver Operating Curve)

was carried out to identify the potential diagnosis among patients with mild COPD and smokers through the parameters of respiratory oscillometry. The software used for this calculation was the program MedCalc® 14.12.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). ROCs with AUC  $\geq 0.80$  were considered suitable for diagnostic use, while AUC between 0.90 and 1.00 were considered indicative of high diagnostic accuracy.<sup>35</sup>

The relationships among the model and spirometric parameters were analyzed using Spearman correlation coefficients. These analyses were performed using GraphPad Prism 7, and the interpretation of these results was based on the classification proposed by Dawson and collaborators.<sup>36</sup> To reduce the chances of making a Type I error, the significance level was corrected using the modified Bonferroni method, that considers the computation of several correlations.<sup>37</sup> This was conducted dividing the pvalue by an estimate of the number of independent correlations used. In general, four independent variables are usually observed in traditional pulmonary function analysis, while two independent variables are related with the resistive and reactive characteristics of the FOT. As a result, we used a corrected significance level related with eight independent correlations (0.0063=0.05/8).

#### Results

The anthropometric and spirometric characteristics of the groups studied are described in Table 1. We can see that there was an increase in age and smoking load (SL), and a decrease in body mass and body mass index (BMI). There was no change in height between the groups studied. All spirometric parameters were significantly reduced in individuals with COPD.

## Respiratory Impedance Curves and Associated Traditional Parameters

Figure 3 describes the results of the mean respiratory resistance (A) and reactance (B) curves in controls and patients with COPD. The worsening of the disease increased the resistance values (Figure 3A) and introduced more negative reactance values (Figure 3B).

Table 1 Anthropometric and Spirometric Measurements of the Groups Studied

	Control (n = 45)	Mild (n = 45)	Moderate (n = 42)	Severe (n = 36)	Very Severe (n = 18)	ANOVA
Age (years)	53.6 ± 15.9	61.04 ± 11.8	63.7 ± 8.2	66.4 ± 9.9	64.7 ± 8.9	< 0.0001
Weight (kg)	69.3 ± 11.7	65.6 ±15.9	67.3 ± 17.6	62.3 ± 16.05	58.6 ±13.8	< 0.05
Height (cm)	165.7 ± 8.8	163.6 ± 9.06	161.9 ± 9.2	163.4 ± 11.2	162.2 ± 10.1	ns
BMI (kg/m²)	25.1 ± 2.7	24.3 ± 4.4	25.7 ± 6.7	23.2 ± 5.3	22.3 ± 4.9	< 0.05
Pack-years	0	64.6 ± 42.2	63.8 ± 37.8	74.9 ± 56.04	54.5 ± 42.7	< 0.0001
Spirometry FVC (L) FVC (%) FEV <sub>1</sub> (L) FEV <sub>1</sub> (%) FEV <sub>1</sub> /FVC (%) FEF <sub>25-75</sub> (L)	3.7 ± 1.04 104.1 ± 17.8 3.1 ± 0.8 106.1 ± 17.2 84.8 ± 7.8 3.5 ± 1.3	$3.4 \pm 0.8$ $101.7 \pm 11.6$ $2.2 \pm 0.5$ $83.9 \pm 10.1$ $68.3 \pm 7.3$ $1.2 \pm 0.4$	2.8 ± 0.6 85.6 ± 14.1 1.6 ± 0.4 62.9 ± 8.4 59.2 ± 7.4 0.7 ± 0.2	2.6 ± 0.8 76.8 ± 18.4 1.1 ± 0.3 41.8 ± 5.9 45.1 ± 11.3 0.3 ± 0.1	$1.9 \pm 0.4$ $57.8 \pm 9.9$ $0.6 \pm 0.1$ $25.9 \pm 3.6$ $36.1 \pm 7.1$ $0.2 \pm 0.05$	< 0.0001 < 0.0001 < 0.0001 < 0.0001 < 0.0001 < 0.0001
FEF <sub>25-75</sub> (%) FEF <sub>25-75</sub> /FVC (%)	117.2 ± 32.4 98.4 ± 31.8	46.5 ± 11.4 38.6 ± 11.02	29.7 ± 10.05 36.1 ± 14.3	15.5 ± 6.3 22.3 ± 13.2	9.2 ± 1.7 16.6 ± 5.03	< 0.0001 < 0.0001

**Abbreviations:** BMI, body mass index; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>/FVC, Tiffeneau index; FEF<sub>25-75</sub>, forced expiratory flow between 25% e 75%; n, number of evaluated patients; ns, not significant; (%), percentile of the predicted values.

Table 2 presents the traditional parameters of respiratory oscillometry. All parameters showed significant changes (p <0.0001), with increases in resistive parameters (R0, Rm, R4, R12, R20, R4-R20), and more negative values of S.

In terms of reactive parameters, progressively more negative values were observed in Xm, lower in Cdyn and progressively higher in terms of fr, Ax and Z4 with the severity of COPD.

#### Respiratory Modeling

Figure 4 describes the results obtained using the eRIC model in the groups under study. The values of R, Rp and Rt increased with the progression of COPD, while progressive reductions in I and C were observed with the progression of COPD.

Significant increases were observed in  $\,G\,$  and  $\,\eta\,$  (Figure 5). H showed significant reductions in patients with mild and moderate COPD, showing significant elevation in very severe patients.

The error values in the adjustments in the real and imaginary parts of the impedance and the mean relative distances for the studied models are described in Figure 6. The interested reader may find a detailed description of these values in <u>Table S1</u>. In general, the MSE errors increased with disease severity, and FrOr model presented smaller errors (Figure 6A). The relative distance (Figure 6B) was approximately constant in the eRIC

model, while in the FrOr model this distance decreased with disease severity.

## Correlation of eRIC and FrOr Model Parameters with Spirometry and Smoking Load

The correlation analyses between the eRIC and FrOr model with spirometry are described in Tables 3 and 4, respectively. Considering the eRIC model, the strongest correlations were presented by Rp and Rt, showing a good and inverse correlation with FEV $_1$ % and FEV $_1$  (L), respectively. In FrOr modeling, the strongest correlation was between G and FEV $_1$  (%), showing a good and inverse correlation.

No evidence was found for the associations between the eRIC and FrOr model parameters and smoking load in patients with COPD. The interested reader may find a detailed description of these values in <u>Tables S2</u> and <u>S3</u>.

## Diagnostic Accuracy of Traditional FOT, eRIC and FrOr Parameters

Figure 7 shows the AUC values and the associated confidence interval, as well as the comparison between the groups studied in the eRIC model. A detailed description of the results, in the form of tables, can be found in <u>Table S4</u>, traditional FOT parameters and <u>Table S5</u>, eRIC parameters.

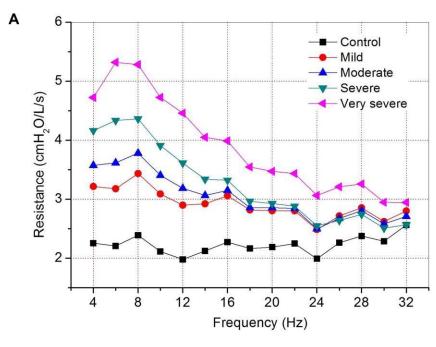
International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15 Dovepress Ribeiro et al

Figure 8 shows a similar analysis for the FrOr model. The interested reader can find a detailed description of these results in <u>Table S6</u>.

Figure 9 compares the best parameters observed in the traditional analysis, eRIC and FrOr models in each of the COPD groups investigated.

#### **Discussion**

Recommendations for research in COPD<sup>38</sup> include the need for improved noninvasive mechanical tests of lung function. The present study was conducted as an effort to contribute in this direction, and five major findings were obtained: 1) the studied parameters provided a physiologically adequate



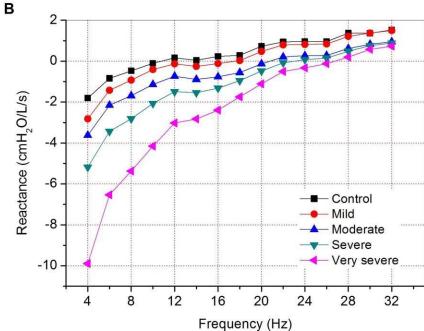


Figure 3 Mean respiratory resistance (A) and reactance (B) curves obtained in the five studied groups, showing progressively increased values of resistance and more negative reactance with COPD severity.

For personal use only.

Table 2 Measurements of Traditional Respiratory Oscillometry of the Groups Under Study

	Control (n = 45)	Mild (n = 45)	Moderate (n = 42)	Severe (n = 36)	Very Severe (n = 18)	ANOVA
R0 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.3 ± 0.6	3.3 ± 1.4	3.9 ± 1.5	4.8 ± 1.6	5.6 ± 1.9	< 0.0001
Rm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.2 ± 0.6	3.1 ± 1.2	3.3 ± 1.3	3.8 ± 1.2	4.6 ± 1.7	< 0.0001
S (cmH <sub>2</sub> O/L/s <sup>2</sup> )	-9.2 ± 18.3	-27.9 ± 40.1	-53.2 ± 39.1	-94.0 ± 95.9	-99.4 ± 107.0	< 0.0001
R4 (cmH₂O/L/s)	2.3 ± 0.6	3.1 ± 1.3	3.5 ± 1.3	4.1 ± 1.5	4.7 ± 1.7	< 0.0001
R12 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	1.9 ± 0.5	2.8 ± 1.0	3.1 ± 1.3	3.6 ± 1.2	4.4 ± 1.8	< 0.0001
R20 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.1 ± 0.6	2.8 ± 1.1	2.9 ± 1.1	2.9 ± 0.9	3.4 ± 1.4	< 0.0001
R4-R20 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	0.1 ± 0.3	0.4 ± 0.5	0.7 ± 0.6	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.4	< 0.0001
Xm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.6	-0.5 ± 0.7	-1.1 ± 0.9	-2.4 ± 0.9	< 0.0001
Cdyn (mL/cmH <sub>2</sub> O)	25.7 ± 10.7	16.7 ± 7.1	15.7 ± 11.4	10.4 ± 9.0	4.4 ± 1.3	< 0.0001
fr (Hz)	12.3 ± 4.1	15.1 ± 6.1	21.2 ± 7.2	23.7 ± 6.3	27.5 ± 4.4	< 0.0001
Ax (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	7.8 ± 5.1	18.9 ± 19.2	34.1 ± 29.3	53.5 ± 35.6	114.8 ± 43.7	< 0.0001
Z4 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.9 ± 0.8	4.3 ± 1.8	5.1 ± 2.4	6.8 ± 2.6	11.08 ± 3.8	< 0.0001

Abbreviations: R0, intercept resistance; Rm, mean resistance; R4, resistance at 4Hz; R12, resistance at 12Hz; R20, resistance at 20Hz; S, respiratory resistance slope; Xm, mean reactance; Cdin, dynamic complacency; fr, resonance frequency; Ax, area under the reactance curve; Z4, respiratory impedance module; n, number of patients evaluated.

description of the respiratory abnormalities along the course of increasing COPD severity; 2) significant associations were observed among these parameters and spirometric measurements; 3) the diagnostic accuracy increased with COPD severity; 4) FrOr modeling provided the most accurate approach in the identification of mild changes; and 5) the eRIC model provided the most accurate parameters in groups of moderate and severe patients, while traditional, eRIC and FrOr parameters reached high diagnostic accuracy in severe patients.

In the present study, age increased with the severity of COPD (Table 1). This is an expected result, since the evolution of the disease takes time. Although the number of pack-years consumed was similar among COPD groups, Table 1 shows a significant increase in the number of pack-years consumed. This can be attributed to the inclusion of the control group.

Weight and BMI decreased with the severity of COPD. These patients have an obstructive disorder, which confers a marked degree of oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, inflammation and consequent reduction in body weight.<sup>39</sup> The heights of the groups studied are similar; this is the parameter of greatest importance forthe definition of impedance values.<sup>27</sup> The reductions observed in the spirometric parameters were consistent with the classification values for the severity of COPD.<sup>2</sup>

The measurements of traditional respiratory oscillometry are described in Table 2. Smooth muscle hypertrophy and bronchial wall fibrosis are factors that can contribute to increases in airway and tissue resistance. The increases observed in resistive parameters are associated with inflammation of the mucous glands due to high levels of tobacco consumption, which results in airway obstruction.-

S and R4-R20 reflects the heterogeneity of the respiratory system. Recent studies have shown associations between resistance variations and the degree of morphologic abnormalities of small airways assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD and heavy smokers. It should be noted that these parameters are also influenced by the shunt impedance from the upper airway, as well as by the tissue resistance. The changes observed indicate increasing heterogeneity of the respiratory system with the progression of the disease. Similar results were obtained in previous studies in CysticFibrosis and Silicosis. CysticFibrosis Silicosis.

The more negative reactance (Xm) found in the patient groups reflects the reduction in homogeneity of the respiratory system and in dynamic compliance of the subjects under study.<sup>3</sup> Table 2 also showed a significant reduction in dynamic compliance (Cdin), which is related

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15 Dovepress Ribeiro et al

to the elastic properties of the respiratory system. This decrease may be associated with changes in lung tissue, chest wall, increased resistance and changes in airway distensibility.<sup>31</sup> Thus, the reduction in value between groups could be associated with the progressive increase

in airway resistance and the reduction of apparent compliance of the respiratory system.<sup>41</sup>

Similarly, the increase observed in Ax is related to the elastic properties of the respiratory system. It also reflects increases in the degree of obstruction of the peripheral

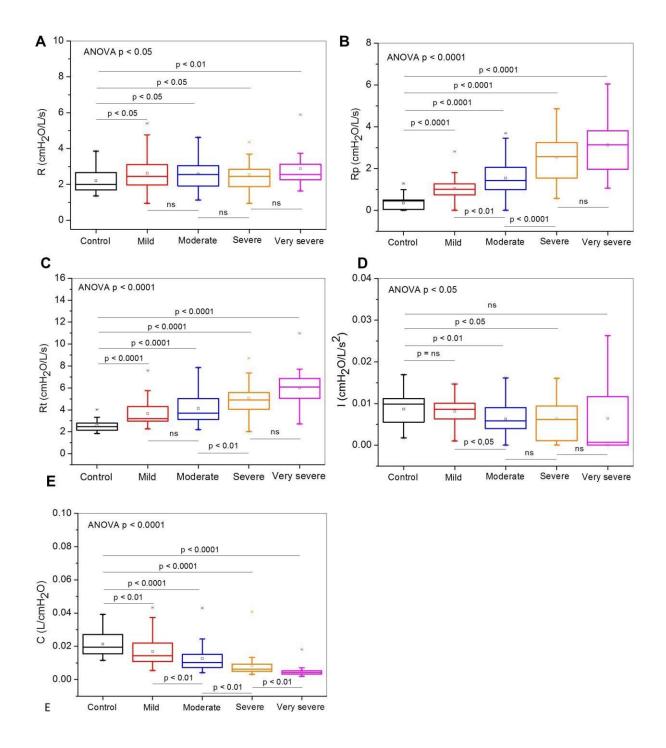
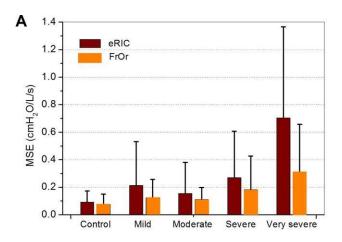


Figure 4 Effect of increasing COPD severity on the parameters estimated in the extended RIC model. Central airway resistance (R; A), peripheral resistance (Rp; B), total resistance (Rt; C), pulmonary inertance (I; D), and alveolar compliance (C; E).

airways, <sup>19</sup> and the consequent reductions in apparent compliance.

In agreement with progressively more negative reactance values (Figure 3), the resonance frequency (fr) showed higher values in patients. These changes are related to the worsening of ventilation homogeneity and reduced lung compliance.<sup>41</sup>

There was a significant increase in Z4 in the sick groups. This parameter assesses the absolute value of the respiratory impedance, being associated with the work performed by the respiratory muscles to overcome the resistive and elastic loads, in order to promote airflow in the respiratory system. <sup>12</sup> The increase observed in Zrs is consistent with the clinical changes usually seen in COPD, which include increasing dyspnea with the evolution of the disease.



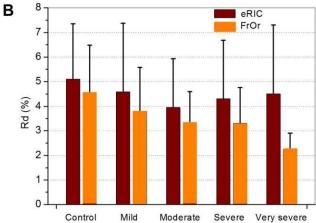
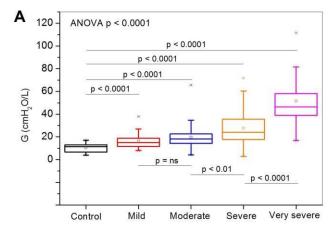
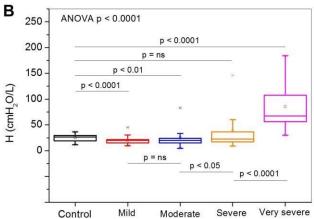
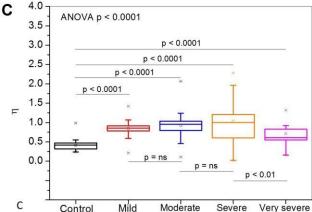


Figure 6 Adjustment errors in the integer and fractional-order models in the studied groups comparing the mean square errors fitting the resistance curves (MSE, figure A) and the relative distance (Rd, figure (B).







C Control Mild Moderate Severe Very severe Figure 5 Fractional-order model parameters changes with increasing degree of severity in COPD, damping factor (G, figure A); respiratory elastance (H, B) and hysteresivity ( $\eta$ , C).

Abbreviation: ns, not significant.

Figure 4 describes the results of the eRIC model between the groups studied. R showed increases in all groups of patients studied when compared to the control group (Figure 4A). This increase is related to the presence of secretion in the central airways, typical of COPD, resulting in changes in the lung parenchyma.<sup>2</sup> These changes are also related to increased

**Table 3** Analysis of the Correlation Between the Parameters of the eRIC Model and the Spirometric Results. The Two Strongest Correlations for Each Parameter are Indicated in Bold

		FVC (L)	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> (%)	FEV₁/FVC	FEF <sub>25-75</sub> (L)	FEF <sub>25-75</sub> (%)	FEF/FVC
R	r p	- <b>0.34</b> 0.0001	-0.14 ns	- <b>0.27</b> 0.0001	-0.18 ns	-0.14 ns	-0.20 ns	-0.19 ns	-0.16 ns
Rp	r p	-0.49 0.0001	-0.51 0.0001	- <b>0.65</b> 0.0001	- <b>0.70</b> 0.0001	-0.64 0.0001	-0.56 0.0001	-0.59 0.0001	-0.53 0.0001
Rt	r p	-0.55 0.0001	-0.46 0.0001	- <b>0.63</b> 0.0001	- <b>0.62</b> 0.0001	-0.56 0.0001	-0.52 0.0001	-0.55 0.0001	-0.48 0.0001
I	r p	0.21 0.0031	0.11 ns	<b>0.28</b> 0.0001	0.21 0.0032	<b>0.23</b> 0.0001	0.21 0.0029	0.18 ns	0.16 ns
С	r p	0.51 0.0001	0.44 0.0001	<b>0.60</b> 0.0001	<b>0.56</b> 0.0001	0.52 0.0001	0.51 0.0001	0.51 0.0001	0.44 0.0001

Abbreviations: FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV1/FVC, Tiffeneau index; FEF25-75, forced expiratory flow between 25% e 75%; n, number of evaluated patients; (%), percentile of the predicted values; R, central resistance; Rp, peripheral resistance; Rt, total resistance; I, respiratory system inertance; C, respiratory compliance; ns, non-significant.

inflammation and decreased radial traction in the airways.<sup>40</sup> The most significant correlation of R with spirometric parameters was with FVC (Table 3), which indicates that this parameter may reflect the presence of lower mobilized lung volumes.

Rp is theoretically associated with peripheral air-ways. In agreement with this hypothesis, there was aninverse and significant correlation between Rp and descriptive spirometric parameters of peripheral obstruction (Table 3). The increase in Rp observed in all stages of COPD (Figure 4B) is associated with the fact that the effects of smoking start in the most per-ipheral airways, causing inflammation and narrowing of these airways, which causes an increase in resis-tance in this region. 19 Previous work by our group on asthma and asbestosis has shown similar results. 12,25 Recently, there has been a reemergence of the interestin the study of small airways from a pathophysiological viewpoint and even for clinical management.44 The results presented in (Figure 4B) indicate that this meth- odology could be useful in identifying changes in this "silent zone".

Similarly, Rt (Figure 4C) increased according to the severity of the disease. This resistance corresponds to the obstruction in the entire respiratory system, considering the central and peripheral components.<sup>40</sup> The inverse correlations observed with the descriptive spirometric parameters of central and peripheral obstructions (Table 3) are consistent with this interpretation.

Respiratory inertance integrates the inertial properties of the whole respiratory system, 25 including the mass of gas that is moved during tidal breathing. In the present study, I showed a significant reduction (Figure 4D). This can be explained by the concepts of choke points<sup>45</sup> and apparent inertance.<sup>46</sup> The oscillatory signal used by FOT to assess the impedance is prevented from passing through the choke points. It precludes FOT from considering the lung beyond the choke point so that the measured inertance reflects the airways that are proximal to the choke points. Thus, the increase in respiratory obstruction introduces a reduction in the apparent mass of the gas measured by the FOT, in the associated pressure necessary for the acceleration of the gas, and consequently, in the measured inertance. This proposition is consistent with the direct associations observed between inertance and spirometric indexes of central and peripheral airway obstruction (Table 3).

C showed reduced values in the COPD groups when compared to the control group (Figure 4E). This beha-vior may be associated with changes in the architecture and bronchial wall, which results in a decrease in the compliance of the respiratory system or an increase in the resistance of the peripheral airways.<sup>47</sup> It may also be explained, at least in part, by the concept of appar- ent compliance, which is similar to that discussed pre-viously in relation to I. Table 3 shows a direct association of C and spirometric indexes of central and peripheral airway obstruction. These results are inline with this proposition.

**Table 4** Analysis of the Correlation Between the Parameters of the FrOr Model and the Spirometric Results. The Two Strongest Correlations for Each Parameter are Indicated in Bold

		FVC (L)	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> (%)	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEF <sub>25-75</sub> (L)	FEF <sub>25-75</sub> (%)	FEF/FVC
G	r p	-0.53 0.0001	-0.52 0.0001	- <b>0.59</b> 0.0001	- <b>0.61</b> 0.0001	-0.55 0.0001	-0.45 0.0001	-0.48 0.0001	-0.44 0.0001
Н	r p	-0.37 0.0001	- <b>0.40</b> 0.0001	-0.38 0.0001	- <b>0.41</b> 0.0001	-0.36 0.0001	-0.23 0.00128	-0.25 0.0004	-0.23 0.0013
η	r p	-0.25 0.0004	-0.22 0.0024	-0.39 0.0001	-0.39 0.0001	-0.37 0.0001	- <b>0.46</b> 0.0001	- <b>0.48</b> 0.0001	-0.43 0.0001

Abbreviations: FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV1/FVC, Tiffeneau index; FEF25-75, forced expiratory flow between 25% e 75%; n, number of evaluated patients; ns, not significant; (%), percentile of the predicted values; G, respiratory damping; H, respiratory elastance; η, respiratory hysteresivity.

Considering the FrOr parameters, G showed a significant increase in the comparison between groups (Figure 5A). This result is consistent with the pathophy-siology of COPD since, during the course of the disease, airway resistance increases due to increased secretion and changes in the lung parenchyma. <sup>18,48</sup> In agreement with this interpretation, Table 4 shows that G presented significant correlations with all spirometric parameters, including those that describe peripheral airways, but mainly with the central airway descriptors (FEV1).

Elastance presented an interesting behavior, decreasing in groups of mild and moderate patients and posteriorly increasing in severe and very severe patients (Figure 5B). The reduction observed in mild and moderate patients may be explained, at least inpart, by a predominant effect of tissue destruction (emphysema) in these groups of patients. In these stages, lung volume increases resulting in air trapping. In more severe stages of the disease, with increased airflow limitation and air trapping, hyperinflation begins to occur. In the presence of hyperinflation, at higher pulmonary volumes, the interaction between thelung tissue and the chest wall results in an increased respiratory elastance. This increase in severe groupsmay also reflect heterogeneity, which can be explained by the increase in structural changes in the lungs. 25,49 These changes are related with increased airway inflammation, destruction of the lung parenchyma and inhomogeneous ventilation. 25,50 The inverse associations observed with FVC and the spirometric para- meters related with respiratory obstruction (Table 4) are consistent with the aforementioned hypotheses.

The increase in hysteresis indicates an increase in heterogeneity and changes in the pulmonary structure in the different groups under study (Figure 5C). The changes in bronchial architecture resulting from COPDlead to an increase in hysteresis, causing an irregular ventilation distribution, associated with imbalances in the pulmonary time constants. In agreement with this proposition, there was an inverse and significant correlation between hysteresis and FEF<sub>25-75</sub>, which indicates that this parameter is associated with changes in airways of smaller calibers (Table 4).

The number of pack-years consumed was similar among COPD groups (Table 1). This may explain the absence of significant correlations between the eRIC and FrOr model parameters and smoking load in these patients (Tables S2 and S3). In contrast, the correlations between the parameters derived from whole and fractional models and the spirometric parameters were moderate to good(Tables 3 and 4). These correlations are similar to theresults observed in previous studies. 3,11-14,32,41,52 These results indicate that these models provide complementary data to spirometry. This confirms the importance of the models studied in order to provide additional information about the mechanical characteristics of the respiratory system. It is also important to remember the marked meth- odological differences between FOT and spirometry. While FOT parameters are derived from normal breathing, spirometric variables are derived from forced maneuvers. This may explain, at least in part, the moderate associa- tions between the FOT and spirometric parameters described in Tables 3 and 4.

An accuracy >0.80 is usually considered adequate for clinical use,<sup>35</sup> and an AUC> 0.90 is considered a high accuracy. In this sense, Figure 7B shows that Rp stands out among the parameters of the eRIC model, presenting adequate accuracy for clinical use in light and elevated



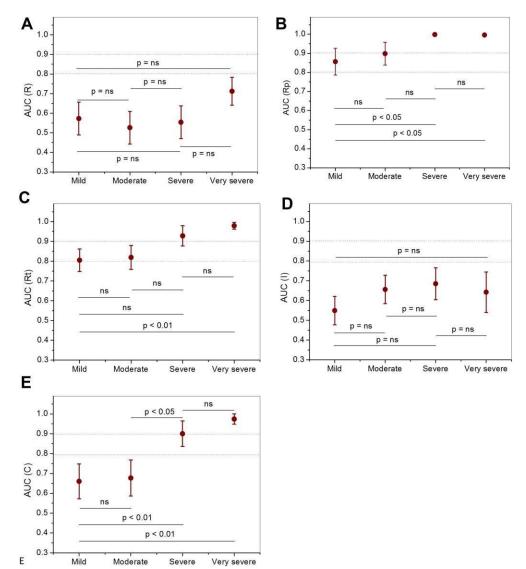


Figure 7 Area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval in the studied groups. ns, not significant. Central resistance (R; figure (A), peripheral resistance (Rp; B), total resistance (Rt; C), pulmonary inertance (I; D), alveolar compliance (C; E). The dashed line describes the adequate value for clinical use (AUC≥0.8) and high diagnostic accuracy (AUC≥0.9).

individuals in groups in more advanced stages. These results are consistent with the proposition that the lower airways are the most affected in patients with COPD, and that changes in them occur since the earliest stages of the disease.

Considering the parameters of the FrOr model,  $\eta$  was the one that obtained the highest diagnostic accuracy in the identification of mild COPD, among all the parameters studied (Figures 8 and 9). This finding is in line with previous studies showing that  $\eta$  was the more sensitive parameter in detecting an initial decline in lung function of adult patients with sickle cell anemia.<sup>53</sup> An explanatory theory for this finding may be proposed observing Figure 6. The FrOr model presented the smallest errors

in all of the groups under study. In the control group, this result reflects the ability of this model to characterize the positive frequency-dependence of the resistance observed experimentally in some healthy subjects. In patients, the underlying reason may be the ability of the FrOr models to adjust to fractional values of 20 dB/dec, in contrast with integer-order models, which are limited to integer multiples of 20 dB/dec.

The evidence presented in Figures 8 and 9 supports the notion that FrOr models may be useful in more advanced COPD. Parameters from this model  $(\eta)$  presented adequate diagnostic accuracy in moderate patients and high accuracy (G) in groups of severe and very severe patients. These results are consistent with previous studies

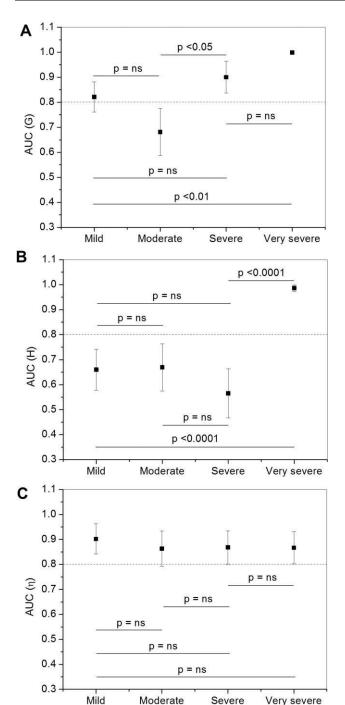


Figure 8 Area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval observed in the fractional-order model. ns, not significant. Damping factor (G; figure A), elastance (H; B), Hysteresivity ( $\eta$ ; C). The dashed line describes the adequate value for clinical use (AUC $\geq$ 0.8) and high diagnostic accuracy (AUC $\geq$ 0.9).

concerning the differentiation between malignant and benign breast lesions detected on X-ray screening mammography,<sup>54</sup> cancer detection,<sup>55</sup> screening for hemodialysis patients,<sup>56</sup> differentiation of low- and high-grade pediatric brain tumors,<sup>57</sup> and Parkinson's Disease severity assessment.<sup>58</sup>

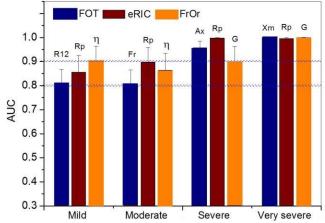


Figure 9 Comparisons of AUCs for the most accurate traditional FOT, eRIC and FrOr parameters in mild, moderate, severe, and very severe patients. Abbreviations: R12, resistance in 12 Hz; Rp, peripheral resistance;  $\eta$ , hysteresivity; Fr, resonant frequency; Ax, reactance area; G, damping factor; Xm, mean reactance.

As expected, the diagnostic accuracy of the traditional, eRIC and FrOr parameters increased in more advanced stages of the COPD (Figure 9). Rp was the most accurate in groups of patients with moderate and severe disease. This finding probably describes the ability of this parameter to adequately encapsulate the main physiological changes observed in these two classes of patients. In very severe patients, traditional, eRIC and FrOr parameters presented similar high diagnostic accuracy.

In summary,  $\eta$  (associated with heterogeneity of pulmonary ventilation)<sup>18,25</sup> was the most accurate parameter in the identification of mild COPD, while Rp (related with peripheral resistance)<sup>19</sup> was the most accurate in moderate and severe disease. In very severe disease, Xm, Ax, Z4, and Cdyn (all related with the homogeneity of the respiratory system)<sup>31</sup> were the most accurate.

A growing body of evidence suggests that FOT may play a pivotal role in the diagnostic and management of COPD.<sup>59</sup> Because the FOT is performed during tidal volume breathing and requires minimal cooperation, they appear highly suitable for these patients, mainly in the geriatric stage, who have difficulties performing traditional lung function tests.<sup>60</sup> This method presents a long history of contributions in smoking-induced respiratory diseases,<sup>61</sup> and there is evidence that this method allows a detailed analysis of respiratory mechanics, which could be useful as a complement totraditional methods.<sup>8,18,60</sup> Further studies in largergroups of patients are required to confirm these evi- dences in COPD.<sup>59</sup> This paper provides additional

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15

evidence that changes in impedance parameters might indicate early pathophysiological changes in the air- ways of patients with mild COPD. A detailed evaluation of the respiratory abnormalities in groups with increased degrees of severity was also provided, together with a diagnostic accuracy analysis that demonstrated a high performance in moderate, severe and very severe patients. These results confirm the high potential of respiratory oscillometry in COPD.

The findings in this study are subject to at least three limitations. First, COPD includes emphysema and chronic bronchitis. These different phenotypes may introduce different characteristics. The groups under study did not consider these particularities and further studies are needed to assess these specific phenotypes.

Secondly, one could argue that there are numerous respiratory models, that different models may be fitted by the same impedance data, and that this introduces great difficulties in comparing results from different studies. To minimize this problem, a simple four-element compartmental model and a simple fractional-order model were used for interpreting respiratory impedance measurements. This reduction of model complexity enables the use of these models by all interested researchers, as well as the adequate interpretation of FOT data in physiological terms, providing parameters that are able to provide a detailed description of lung structure and function.

Third, the present study included a relatively small sample size, and future studies should include a larger number of subjects. Interested readers may examine the biometric characteristics and inclusion and exclusion criteria adopted in the present study to evaluate if they are likely to obtain similar outcomes in their own patient population.

The present study was based on airway obstruction. The more recent "ABCD" Gold classification incorporated patient-reported outcomes and highlights the importanceof exacerbations prevention. A detailed evaluation using respiratory oscillometry and model analysis could contribute to elucidate the changes in respiratory mechanics in this recent classification. We are planning to do these analyses in the next steps of this research.

### Conclusion

This study set out to contribute for improved noninvasive mechanical tests of lung function in COPD. We examined the use of respiratory oscillometry associated with integer and fractional-order models in groups with increasing COPD severity. This study has shown initially that the course of increasing COPD severity was adequately described by the traditional parameters, as well as by the model parameters. This resulted in significant and consistent correlations among these parameters and spirometric indexes. Additionally, this evaluation enhanced our understanding of the respiratory abnormalities in different COPD stages. The diagnostic accuracy analyses provided evidence that FrOr modeling (n) allowed a highly accurate identification in patients with mild changes. Similar analysis in groups of moderate and severe patients showed that eRIC modeling provided the most accurate parameter (Rp), while in very severe patients, traditional, eRIC and FrOr parameters were able to reach high diagnostic accu-racy. These exams require only tidal breathing and are easy to perform. Taken together, these practical considera-tions and the results of the present study suggest that respiratory oscillometry associated with eRIC and FrOrmodels may help to improve lung function tests in COPD.

### Acknowledgments

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ), and in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES)-Finance Code 001.

#### Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

#### References

- Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The RESPECT study: rESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. *BMC Public Health*. 2015;v.
- The global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD);
   Available from: http://www.goldcopd.org. Accessed November 21, 2020.
- Di Mango AM, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respira- tory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Respir Med*.2006;100(3):399– 410. doi:10.1016/i.rmed.2005.07.005
- Barnes PJ. Small airways in COPD. N Engl J Med. 2004;350 (26):2635– 2637. doi:10.1056/NEJMp048102
- Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2009;18 (114):198–212. doi:10.1183/09059180.00005509
- 6. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1316–1325. doi:10.1164/rccm.200601-023OC

- 7. Karkhanis VS, Joshi JM. Spirometry in chronic obstructive lung disease (COPD). J Assoc Physicians India. 2012;60(Suppl):22-26.
- 8. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur Respir J. 2020;55:2. doi:10.1183/ 13993003.00753-2019
- 9. Bates JH, Irvin CG, Farre R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. Compr Physiol. 2011;1(3):1233-1272.
- 10. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. Biomed Eng Online. 2009;8(1):22. doi:10.1186/ 1475-925X-8-22
- 11. Sá PM, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy. Clinics. 2013;68(5):644-651. doi:10.6061/clinics/2013(05)11
- 12. de Sa PM, Castro HA, Lopes AJ, Melo PL. Early diagnosis of respiratory abnormalities in asbestos-exposed workers by the forced oscillation technique. PLoS One. 2016;11(9):e0161981.
- 13. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. Respiration. 2009;78(1):93-104. doi:10.1159/ 000213756
- 14. Miranda IA, Dias Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. PLoS One. 2013;8:4.
- 15. Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research - a consensus document from six scientific societies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2593-2610. doi:10.2147/COPD.S132236
- 16. Nilsson AM, Theander E, Hesselstrand R, Piitulainen E, Wollmer P, Mandl T. The forced oscillation technique is a sensitive method for detecting obstructive airway disease in patients with primary Sjogren's Scand Rheumatol. 2014;43(4):324-328. syndrome. Jdoi:10.3109/03009742.2013.856466
- 17. Peters U, Hernandez P, Dechman G, Ellsmere J, Maksym G. Early detection of changes in lung mechanics with oscillometry following bariatric surgery in severe obesity. Appl Physiol Nutr Metab. 2016;41 (5):538-547. doi:10.1139/apnm-2015-0473
- 18. Ribeiro CO, Faria ACD, Lopes AJ, Melo PL. Forced oscillation technique for early detection of the effects of smoking and COPD: contribution of fractional-order modeling. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3281-3295. doi:10.2147/COPD.S173686
- 19. Lima AN, Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. Biomed Eng Online. 2015;14(1):11. doi:10.1186/s12938-015-0007-7
- 20. Ionescu CM. The Human Respiratory System: An Analysis of the Interplay Between Anatomy, Structure, Breathing and Fractal Dynamics. London: Springer-Verlag; 2013.
- 21. Ionescu CM, De Keyser R. Relations between fractional-order model parameters and lung pathology in chronic obstructive pulmonary disease. IEEE Trans Biomed Eng. 2009;56(4):978-987. doi:10.1109/TBME.2008.2004966
- 22. Ionescu C, Derom E, De Keyser R. Assessment of respiratory mechanical properties with constant-phase models in healthy and COPD lungs. Comput Methods Programs Biomed. 2010;97(1):78-85. doi:10.1016/j.cmpb.2009.06.006
- 23. Ionescu C, Desager K, De Keyser R. Fractional order model parameters for the respiratory input impedance in healthy and in asth-matic children. Comput Methods Programs Biomed. 2011;101 (3):315-323. doi:10.1016/j.cmpb.2010.11.010
- 24. Ionescu CM, Desager K, Vandersteen G, De Keyser R. Respiratory mechanics in children with cystic fibrosis. Biomed Signal Proces. 2014;11:74-79. doi:10.1016/j.bspc.2014.02.008

- 25. Faria AC, Veiga J, Lopes AJ, Melo PL. Forced oscillation, integer and fractional-order modeling in asthma. Comput Methods Programs Biomed. 2016;128:12–26. doi:10.1016/j.cmpb.2016.02.010
- 26. Pereira CAC. Diretrizes brasileiras de espirometria. J Pneumol. 2002;28(3):S1-82.
- 27. Ribeiro FCV, Lopes AJ, Melo PL. Reference values for respiratory impedance measured by the forced oscillation technique in adult men and women. Clin Respir J. 2018;12(6):2126-2135. doi:10.1111/ cri.12783
- 28. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/ 09031936.05.00034805
- 29. Lorino AM, Zerah F, Mariette C, Harf A, Lorino H. Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. Eur Respir J. 1997;10(1):150-155. doi:10.1183/09031936.97.10010150
- 30. Brochard L, Pelle G, de Palmas J, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. Am Rev Respir Dis. 1987;135(3):579-584.
- 31. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. Med Biol Eng Comput. 2001;39(5):505-516. doi:10.1007/BF02345140
- 32. Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Respir Med. 2006;100(12):2207-2219. doi:10.1016/j.rmed.2006.03.009
- 33. Nagels J, Landser FJ, van der Linden L, Clement J. Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing. J Appl Physiol. 1980;49(3):408-416. doi:10.1152/jappl.1980.49.3.408
- 34. Oostveen E, Peslin R, Gallina C, Zwart A. Flow and volume dependence of respiratory mechanical properties studied by forced oscillation. J Appl Physiol. 1989;67(6):2212-2218. doi:10.1152/ jappl.1989.67.6.2212
- 35. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988;240(4857):1285-1293. doi:10.1126/science.3287615
- 36. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 4th ed ed. New York: Lange Medical Books-McGraw-Hill, Medical Pub. Division;
- 37. Conneely KN, Boehnke M. So many correlated tests, so little time! Rapid adjustment of P values for multiple correlated tests. Am J Human Genetics. 2007;81(6):1158-1168. doi:10.1086/522036
- 38. Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Hoidal JR. Future research directions in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(6):838–844. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2108036
- 39. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:413-421. doi:10.2147/ COPD.S10770
- 40. Bohadana A, Teculescu D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. Respir Med. 2004;98(2):139-151. doi:10.1016/j.rmed.2003.09.005
- 41. Faria ACD, da Costa AA, Lopes AJ, Jansen JM, de Melo PL. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. 2010;65(12):1295–1304. doi:10.1590/S1807-Clinics. 59322010001200012
- 42. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J. 2003;22(6):1026-1041. doi:10.1183/09031936.03.00089403
- 43. Su ZQ, Guan WJ, Li SY, et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.2018;13:3031-3044. doi:10.2147/ COPD.S172639

44. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2343–2353. doi:10.2147/COPD.S138540

- Dellaca RL, Duffy N, Pompilio PP, et al. Expiratory flow limitation detected by forced oscillation and negative expiratory pressure. Eur Respir J. 2007;29(2):363–374. doi:10.1183/09031936.00038006
- Lima AN, Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *Biomed Eng Online*. 2015;14:11.
- 47. Dellacà RL, Santus P, Aliverti A, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir* J. 2004;23(2):232–240. doi:10.1183/09031936.04.00046804
- Kaczka DW, Dellaca RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. *Crit Rev Biomed Eng.* 2011;39 (4):337–359. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.v39.i4.60
- Faria ACD, Carvalho ARS, Guimaraes ARM, Lopes AJ, Melo PL. Association of respiratory integer and fractional-order models with structural abnormalities in silicosis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;172:53–63. doi:10.1016/j.cmpb.2019.02.003
- Elbehairy AF, Guenette JA, Faisal A, et al. Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD. Eur Respir J. 2016;48(3):694–705. doi:10.1183/13993003.00077-2016
- Amaral JL, Lopes AJ, Jansen JM, Faria AC, Melo PL. Machine learning algorithms and forced oscillation measurements applied to the automatic identification of chronic obstructive pulmonary disease. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;105(3):183–193.
- Miyoshi S, Katayama H, Matsubara M, Kato T, Hamaguchi N, Yamaguchi O. Prediction of spirometric indices using forced oscillometric indices in patients with asthma, COPD, and interstitial lung disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1565–1575. doi:10.2147/COPD.S250080
- 53. Marinho CL, Maioli MCP, Amaral J, Lopes AJ, Melo PL. Respiratory resistance and reactance in adults with sickle cell anemia: part 2-Fractional-order modeling and a clinical decision support system for the diagnosis of respiratory disorders. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213257. doi:10.1371/journal.pone.0213257
- 54. Bickelhaupt S, Steudle F, Paech D, et al. On a fractional order calculus model in diffusion weighted breast imaging to differentiate between malignant and benign breast lesions detected on X-ray screening mammography. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176077. doi:10.1371/journal.pone.0176077

- 55. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mam-mography. *Magn Reson Med.* 2007;58(6):1135–1144. doi:10.1002/mrm.21404
- Wu JX, Li CM, Chen GC, Ho YR, Lin CH. Peripheral arterial disease screening for hemodialysis patients using a fractional-order integrator and transition probability decision-making model. *IET Syst Biol*. 2017;11(2):69–76.
- 57. Sui Y, Wang H, Liu G, et al. Differentiation of low- and high-grade pediatric brain tumors with high b-value diffusion-weighted MR imaging and a fractional order calculus model. *Radiology*. 2015;277 (2):489–496. doi:10.1148/radiol.2015142156
- 58. Jan Mucha J, Mekyska J, Galaz Z, et al. Identification and monitoring of parkinson's disease dysgraphia based on fractional-order derivatives of online handwriting. *Appl Sci.* 2018;8:2566–2584. doi:10.3390/app8122566
- Pang CS, Chen M, Hu J, Wen FQ, Pang CMC. Diagnostic value of oscillation technique for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Sci.* 2015;109(9):1697–1703. doi:10.18520/cs/v109/i9/1697-1703
- Tse HN, Tseng CZ, Wong KY, Yee KS, Ng LY. Accuracy of forced oscillation technique to assess lung function in geriatric COPD population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1105–1118. doi:10.2147/COPD.S102222
- Faria ACD. Forced oscillation technique in the detection of smokinginduced respiratory changes. In: Hudak RP, Majernik M, editors. Biomedical Engineering - Technical Applications in Medicine. Vol. 1. Croatia: InTech: 2012.
- 62. Perez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Espinosa-Mora JE, Camacho-Ortiz A. Use of self-administered surveys through QR code and same center telemedicine in a walk-in clinic in the era of COVID-19. *J Am Me Informatics Association*. 2020;27:985–986. doi:10.1093/jamia/ocaa054

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### Dovepress

## Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management

protocols. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit http://www.dovepress.com/testimonials.php to read real quotes from published authors.

**APÊNDICE B** - Respiratory Oscillometry in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Association with Functional Capacity as Evaluated by Adl Glittre Test and HandGrip Strength Test (Artigo publicado - fase2)

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

open access to scientific and medical research



ORIGINAL RESEARCH

## Respiratory Oscillometry in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Association with Functional Capacity as Evaluated by Adl Glittre Test and Hand Grip Strength Test

Caroline Oliveira Ribeiro (101), Agnaldo José Lopes (102,3), Pedro Lopes de Melo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Instrumentation Laboratory, Institute of Biology and Faculty of Engineering, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Pulmonary Function Laboratory, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>3</sup>Pulmonary Rehabilitation Laboratory, Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence: Pedro Lopes de Melo, Rua São Francisco Xavier 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Sala 104, Maracanã, Rio de Janeiro, 20550-013, Brazil, Tel +55-21-2334-0705, Email plopes@uerj.br

**Purpose:** Respiratory oscillometry has emerged as a powerful method for detecting respiratory abnormalities in COPD. However, this method has not been widely introduced into clinical practice. This limitation arises, at least in part, because the clinical meaning of the oscillometric parameters is not clear. In this paper, we evaluated the association of oscillometry with functional capacity and its ability to predict abnormal functional capacity in COPD.

**Patients and Methods:** This cross-sectional study investigated a control group formed by 30 healthy subjects and 30 outpatients with COPD. The subjects were classified by the Glittre-ADL test and handgrip strength according to the functional capacity.

**Results:** This study has shown initially that subjects with abnormal functional capacity had a higher value for resistance (p < 0.05), reactance area (Ax, p < 0.01), impedance modulus (Z4, p < 0.05), and reduced dynamic compliance (Cdyn, p < 0.05) when compared with subjects with normal functional capacity. This resulted in significant and consistent correlations among resistive oscillometric parameters (R=-0.43), Cdyn (R=-0.40), Ax (R = 0.42), and Z4 (R = 0.41) with exercise performance. Additionally, the effects of exercise limitation in COPD were adequately predicted, as evaluated by the area under the curve (AUC) obtained by receiver operating characteristic analysis. The best parameters for this task were R4-R20 (AUC = 0.779) and Ax (AUC = 0.752).

**Conclusion:** Respiratory oscillometry provides information related to functional capacity in COPD. This method is also able to predict low exercise tolerance in these patients. These findings elucidate the physiological and clinical meaning of the oscillometric parameters, improving the interpretation of these parameters in COPD patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD physiopathology, forced oscillation technique, respiratory impedance, Glittre-ADL test, handgrip strength, exercise limitation

#### Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) accounts for 6% of deaths worldwide, with more than 90% occurring in low- to middle-income countries. This disease is usually caused by exposure to noxious particles or gases, resulting in persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and alveolar abnormalities. At present, spirometry is considered the gold standard in assessing airflow limitation in COPD. However, spirometry requires high cooperation on the volunteers and great effort in executing the expiratory maneuver. This may result in variation in the quality of the test results since this procedure can temporarily cause several changes in the bronchomotor tone, leading to underdiagnosis. It was previously reported that only 30% of patients could perform maneuvers that meet all the quality standards defined by ERS/ATS, and the proportion is even lower in the elderly.

Received: 29 December 2021 Accepted: 3 April 2022 Published: 4 May 2022

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022:17 1017-1030

© 3022 Ribeiro et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at https://www.dovepress.com/terms. work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission for Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (https://www.dovepress.com/terms.php).

Ribeiro et al Dovepress

The forced oscillation technique, also known as respiratory oscillometry, is a non-invasive approach to investigate mechanical properties of the respiratory system by assessing airway impedance (pressure/flow signal). The method is based on applying low amplitude oscillatory pressures into the airway entrance during spontaneous ventilation.<sup>8</sup> Another significant advantage is that oscillometry can provide detailed information on the respiratory system's mechanical characteristics that are complementary to that provided by spirometry. Due to these characteristics, oscillometry has emerged as a powerful method to extract clinically relevant information and provide insight into the mechanisms responsible for smoking-induced respiratory diseases. Since this method was introduced in the mid- 1950s,<sup>9</sup> it has been applied in COPD by many investigators.<sup>10</sup> Areas of application included the diagnosis of precocious respiratory abnormalities in smokers and early-stage COPD,<sup>11–14</sup> the categorization of airway obstruction level,<sup>15</sup> and the evaluation of bronchodilator response.<sup>16</sup> This method has been continuously improving in the last decades and has reached a high level of sophistication, currently representing the state-of-the-art in assessing lung function.<sup>17</sup>

Despite several attractive characteristics of oscillometry, this method has not been widely introduced into clinical practice.<sup>17</sup> This limitation arises, at least in part, because the physiological or clinical meaning of the derived parameters is not clear. The functional abnormalities associated with COPD cause dyspnea on exertion, reduced exercise capacity, and poor quality of life.<sup>18</sup>

The ADL – Glittre test is an effective, easy-to-apply, valid, and reliable test for assessing functional capacity in COPD<sup>19</sup> and interstitial lung disease.<sup>20</sup> It can be considered more descriptive than the 6-minute walk test (6MWT) to assess functional capacity, as it involves, in addition to walking, activities such as sitting and getting up from a chair, going up and down steps, and arm movements with weight support, tasks considered difficult for these patients.<sup>21</sup> This method is sensitive and specific to distinguish COPD patients with abnormal and normal functional capacity.<sup>22</sup>

The loss of muscle strength is directly linked to physical performance, mobility, and functionality in patients with COPD. The handgrip test proved to be valid in assessing the strength and is considered cheap, simple, easy and can be performed with a portable measurement tool. <sup>23–25</sup> Therefore, the ADL – Glittre and the handgrip test have the potential to elucidate the physiological and clinical meaning of oscillometric parameters.

Some recent reports investigate the association of oscillometric indices with the change in 6MWT during and after pulmonary rehabilitation<sup>26</sup> and the exercise tolerance in COPD.<sup>27,28</sup> However, the relationships between oscillatory parameters and ADL – Glittre and the handgrip test were not evaluated, and the association of oscillometry and functional capacity is not fully understood.

Based on the abovementioned considerations, the objectives of the present study were (1) to investigate the association between oscillometric parameters and changes in ADL – Glittre and the handgrip test; (2) to evaluate the accuracy of oscillometry as a predictor of abnormal functional capacity in COPD.

### Materials and Methods

### Study Design

All analyses were conducted on the same examination day in this cross-sectional study. The subjects assessed symptoms, measurement of oscillometry, respiratory pressures, spirometry, handgrip test, and ADL–Glittre in that order. The research ethics board of the State University of Rio de Janeiro approved this research (protocol 2927/2011), and post- informed consent was obtained before inclusion in the study. The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki.

### Subjects

We studied subjects diagnosed according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria,<sup>2</sup> and over 40 years old. They have no history of respiratory infections in the last thirty days at the time of exams and no history of cardiovascular or orthopedic diseases. Before the exams were performed, all patients took their usual medication, except for bronchodilators (BD), to avoid interference in the assessment, as established by the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).<sup>29</sup>

Healthy subjects were evaluated as a control group. They were clinically stable and with spirometric and oscillometric exams compatible with normality.<sup>30,31</sup> They were also over 40 years old, non-smokers, with no history of respiratory infections in the last thirty days at the time of the exams, no cardiovascular, pulmonary, or orthopedic diseases.

The study involved a group of COPD patients with 30 subjects and a control group formed of 30 subjects. These numbers were based on similar previous works in the literature. <sup>26,32</sup>

### Spirometry

Spirometry analysis was conducted following the standard protocols of the American Thoracic Society/European Respiratory Society.<sup>29,33</sup> The analyzed parameters were the forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), the FEV1/FVC ratio, and the forced expiratory flow (FEF) between 25% and 75% of the FVC (FEF/FVC) ratio. These parameters were expressed as absolute values and as a percentage of the predicted values (% of predicted), and the reference values were obtained from the equations of Pereira et al.<sup>31</sup> Forced expiratory maneuvers were repeated until three sequential measurements were obtained. The studied indexes were obtained using the best curve, which was selected based on the higher values of FEV1 plus FVC. Lung function data were collected at post- bronchodilator test.<sup>2</sup>

The software automatically detected non-acceptable maneuvers according to ATS criteria, providing quality control of the spirometric exams.

### Oscillometry

These measurements were performed using a previously described instrument<sup>34</sup> according to standard recommendations. Briefly, a pseudorandom sinusoidal signal with 2 cmH<sub>2</sub>O peak-to-peak of amplitude, containing all harmonic of 2 Hz between 4 and 32 Hz, was applied by a loudspeaker. The pressure input (P) was measured with a Honeywell 176 PC pressure transducer (Microswitch, Boston, MA, USA), and the airway flows (V') with a screen pneumotachograph coupled to a similar transducer. The signals were digitized at a rate of 1024 Hz by a personal computer, and a fast Fouriertransform (F) was computed using blocks of 4096 points with 50% overlap to evaluate respiratory impedance [Zrs=(F (P)/F(V')]. Three acceptable tests of 16s were performed, and the result adopted was the mean score. To exclude outlying values, the coefficient of variation of respiratory resistance at the lowest oscillation frequency (4 Hz) for the three measurements was  $\leq$ 10%. The test was considered acceptable if the volunteers presented stable tidal volumes and rates and were free of pauses. Common artifacts such as swallows, coughs, and leaks were identified by evaluating flow and pressure signals, and the acquisition was repeated until three stable and without artifacts were obtained. Only exams with coherence function  $\geq$ 0.9 in the whole frequency range studied were accepted to reduce the influence of spontaneous breathing.

The interpretation of the oscillometric results was performed according to recent international standards.<sup>8</sup> We evaluated the resistance at 4 and 20 Hz (R4 and R20, respectively), related to the airway and tissue Newtonian resistance and the delayed airway resistance resulting from the gas redistribution. The difference between R4 and R20 (R4-R20)was evaluated as an indicator of the frequency dependence of the respiratory resistance. This parameter is related to respiratory system non-homogeneities.

Reactive properties were analyzed using the respiratory system dynamic compliance (Cdyn), resonance frequency (fr), the area under the reactance curve (Ax), and the impedance module. Cdyn is related to the total compliance of the respiratory system. The reactance at 4 Hz was used to calculate Cdyn (Cdyn =  $1/2\pi f X4$ ). The frequency at which respiratory reactance becomes zero is known as the resonance frequency, which reflects the homogeneity of the respiratory system. Ax was analyzed using the area composed of the lowest frequency (4Hz), the associated reactance (X4), and the fr. The respiratory system's total mechanical load was studied by analyzing the 4 Hz impedance module (Z4), which integrates resistive and elastic respiratory load.<sup>22</sup>

### ADL - Glittre

The test started with the subjects seated on a chair.<sup>19</sup> At a starting signal, they stood up and then walked 5 m, crossedover an interposed 2-step staircase, and walked another 5 m up to a 2-shelf fixture, which was adjusted individually to the

Ribeiro et al Dovepress

shoulder and waist height of each subject. Three bags weighing 1 kg each positioned on the top shelf had to be moved one by one to the bottom shelf, down to the floor, back to the bottom shelf, and finally to the top shelf again. The subjects then walked back to the initial chair where they had started, crossed over the 2-step stairs, sat down, and immediately started the next lap by rising again. Each step of the stair was 17 cm high and 27 cm deep. The subjects were asked to complete five laps as quickly as possible, and the primary outcome of the test is time to perform its five laps. They were allowed to rest if necessary but were told to resume activity as soon as possible. The chronometer was not stopped, and the subjects carried a backpack containing 2.5 kg (women) or 5.0 kg (men). Results in COPD patients were compared with reference values.<sup>35</sup>

### Handgrip Test

This analysis was performed using absolute and relative handgrip strength (HGS) measurements.<sup>36</sup> The handgrip test was performed using a handheld hydraulic dynamometer (Saehan, SH 5001). Participants were instructed to sit with their elbows flexed at a 90° angle, using the dynamometer in their hands in a neutral position. They were asked to squeeze the dynamometer with the maximal force for up to 3 s. They were allowed at least 60s of rest between measurements. Three attempts were made with each hand, and the highest value was used for analysis. These measurements were compared with a reference population.<sup>37</sup>

### Statistical Analysis

Data were initially tested for normality using the Shapiro–Wilk test (OriginLab Origin® 8.0, Microcal Software, Inc. Ostend, Belgium), and when the sample showed a normal (parametric) distribution behavior, the Two-Sample *t*-Test was used to analyze the groups. On the other hand, when the distribution presented a non-normal (non-parametric) characteristic, the Mann–Whitney test analyzed the groups.

Correlation analyses were performed using Pearson correlations for normally distributed data and Spearman correlations when the data were not normally distributed (GraphPad Prism 5.03, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Those associations were classified as suggested by Dawson and Trapp. $^{38}$  The p < 0.05 was used to consider the statistically significant differences.

The accuracy of oscillometry as a predictor of exercise tolerance in COPD was evaluated using receiver operator characteristic (ROC) analysis. These evaluations were performed for the two studied exercise tolerance outcomes. The cutoff value used for the Glittre-ADL test was 210 s, which previous studies showed as sensitive and specific to distinguish COPD patients with an abnormal and normal functional capacity.<sup>22</sup> In the handgrip analysis, we considered cut-off values of <30 kgf for men and <20 kgf for women (dominant hand) to identify dynapenia in COPDpatients.<sup>39,40</sup> We identified optimal prediction cut points as those yielding the best compromise between sensitivityand specificity. The area under the curve (AUC) was calculated to estimate the predictive capability of the poorfunctional performance and muscle function. In this analysis, AUCs >0.70 were considered adequate for predictive use,<sup>41</sup> while values >0.90 were considered in the high predictive accuracy range.<sup>42</sup> To complement ROC analysis, multivariate logistic regression (MLR) was used to determine the best oscillometric parameter to predict abnormal functional capacity in COPD.

#### Results

As shown in Table 1, we enrolled a group of 60 participants (30 controls and 30 patients). The airflow limitation severity was classified as mild in 4 patients, moderate in 16, severe in 7, and very severe in 3 patients. Spirometric parameters were significantly reduced in individuals with COPD. There was an increase in age and pack-years in the COPD group. Table 1 also shows biometric and spirometric characteristics in groups taking the Glittre-ADL test and Handgrip strength as reference. There was no change in height, body mass, and body mass index (BMI) in these groups.

### Oscillometric Parameters Classified According to the Exercise Performance Tests

Taking the AVD-Glittre test as reference (Table 1), Figure 1 shows that the individuals with abnormal results presented significant changes (p < 0.01) in all parameters.

Table 1 Subject Demographics and Spirometric Characteristics Were Reported as Mean ± Standard Deviation Considering the Basic Group of Controls and COPD Volunteers, and Groups Taking the Glittre-ADL Test and Handgrip Strength as Reference. The Percentages of COPD Patients Presenting Abnormal Values According to Glittre-ADL Test and Handgrip Test Were 53.3% and 13.3%, Respectively

	Basic Groups			Glitti	e-ADL Test		Handgrip		
	Control (n = 30)	COPD (n = 30)	р	Normal (n = 32)	Abnormal (n = 28)	р	Normal (n = 52)	Abnormal (n = 8)	Р
Age (years)	49.9±15.5	64.4 ± 6.9	***	50.9 ± 15.5	64.3 ± 7.1	***	56.2 ± 14.5	63.6 ± 7.3	ns
Height (cm)	166.1±8.5	161.6 ± 11.4	ns	166.3 ± 8.6	161.1 ± 11.3	ns	164.8 ± 10.4	157.9 ± 6.1	ns
Weight (kg)	69.4±11.3	66.9 ± 21.1	ns	68.9 ± 11.3	67.3 ± 21.7	ns	69.6 ± 17.3	58.9 ± 8.5	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0±2.5	25.3 ± 6.0	ns	24.8 ± 2.5	25.6 ± 6.1	ns	25.4 ± 4.7	23.7 ± 3.6	ns
Gender (male/female)	12/18	13/17	-	11/19	12/16	-	23/29	2/6	-
Pack-years	0	67.1 ± 43.4	-	2.5 ± 10.2	68.9 ± 44.2	***	25.2 ± 38.1	87.7 ± 54.6	***
FVC (L)	3.8±1.1	2.7 ± 1.0	***	3.8 ± 1.1	2.7 ± 1.0	***	3.4 ± 1.2	2.5 ± 0.7	ns
FVC (%)	100.7±15.2	79.9 ± 18.1	***	99.9 ± 15.2	79.3 ± 18.4	***	91.6 ± 19.9	81.8 ± 16.4	ns
FEV <sub>1</sub> (L)	3.2±0.8	1.6 ± 0.8	***	3.1 ± 0.9	1.6 ± 0.8	***	2.5 ± 1.1	1.5 ± 0.5	*
FEV <sub>1</sub> (%)	103.0±16.1	59.0 ± 19.5	***	101.3 ± 17.2	57.9 ± 19.6	***	84.3 ± 28.4	59.7 ± 18.1	*
FEV 1/FVC (%)	86.6±7.6	57.4 ± 10.6	***	85.4 ± 8.9	56.8 ± 10.7	***	74.3 ± 17.2	56.9 ± 9.3	**
FEF <sub>25-75</sub> (L)	3.7 ± 1.3	0.8 ± 0.5	***	3.6 ± 1.4	$0.7 \pm 0.5$	***	2.5 ± 1.8	0.7 ± 0.3	**
FEF <sub>25-75</sub> (%)	117.3 ± 33.8	30.5 ± 15.9	***	113.1 ± 36.8	29.2 ± 15.5	***	80.9 ± 51.1	28.7 ± 14.8	**
FEF <sub>25-75</sub> /FVC (%)	102.9 ± 27.8	37.1 ± 14.9	***	99.9 ± 29.3	35.8 ± 14.5	***	75.5 ± 39.7	34.1 ± 14.5	**

Notes: \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.0001.

Abbreviations: BMI, body mass index; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV1/FVC, Tiffeneau index; FEF25-75, forced expiratory flow between 25% e 75%; n, number of evaluated patients; ns, not significant; (%), percentile of the predicted values; ns, not significant.

When the Handgrip test is used as a reference (Table 1), it observed increases in R4 and R4-R20 (Figure 2). Considering the reactive parameters, reduced Cdyn and increased values of fr, Ax, and Z4 were observed.

### ADL - Glittre and Handgrip Strength Test

Table 2 depicts the results of the AVD-Glittre and Handgrip in the whole group of patients with COPD. There was a significant increase in performed time in the COPD group compared to predicted values (p < 0.0001). In similar comparisons, significant reductions were observed considering the handgrip strength (p < 0.01).

### Correlation Analysis

These evaluations were performed considering the group of COPD patients. As can be seen in Table 3, one resistive (R4) and three reactive (Cdyn, Ax, Z4) parameters presented significant (p < 0.05) direct associations with the ADL-Glittre test. Significant direct correlations (p < 0.045) were also observed between resistive (R4) and reactive (fr and Z4) oscillometric parameters with the handgrip strength test in the dominant hand (Table 3). Considering the non-dominant hand, significant direct correlations (p < 0.045) were observed between R4, Cdyn, fr, Ax, and Z4.

## Oscillometry as a Predictor of Exercise Tolerance in COPD

Of the 60 obtained values, 32 had a Glittre-ADL test >210 s, in which thirty test times were estimated in the control group, and 2 were normal values measured in the COPD group. The 28 (46.7%) remaining values were obtained in COPD patients with a Glittre-ADL test <210 s. Table 4 depicts the accuracy, sensitivity, specificity, and cut-off point for the oscillometric parameters in predicting abnormal functional capacity in COPD, as evaluated by the Glittre-ADL test. Healthy subjects and COPD patients were used in this analysis. R4-R20, fr, and Ax achieved high prediction accuracy (AUC >0.90) among the studied parameters. Figure 3A shows the ROC curves of the two more accurate parameters obtained using the Glittre-ADL test as a reference. In this case, MLR showed that R4-R20 was the best oscillometric parameter to predict abnormal function capacity (p = 0.0004).

Ribeiro et al Dovepress

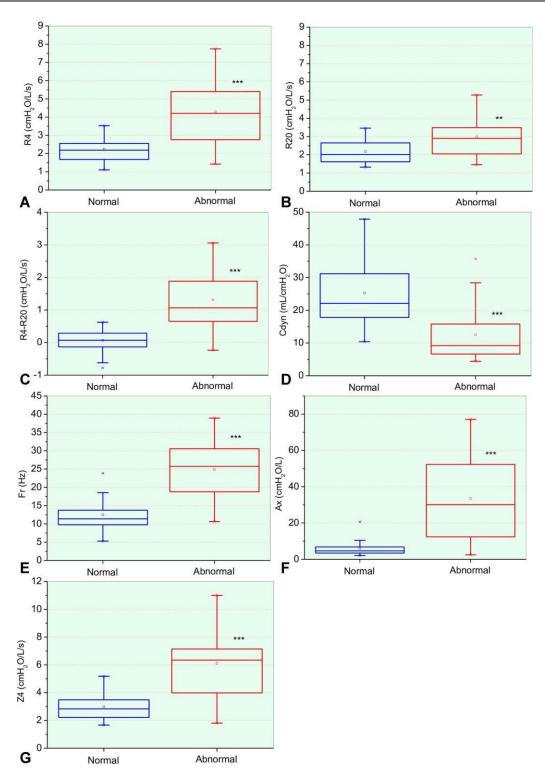


Figure 1 Oscillometric parameters in patients classified according to the ADL - Glittre test. R4, resistance at 4Hz (A); R20, resistance at 20Hz (B); difference between R4 and R20 (C), Cdyn, dynamic complacency (D); fr, resonance frequency (E); Ax, area under the reactance curve (F); Z4, respiratory impedance module (G); n, number of patients evaluated; ns, not significant; \* p <0.05; \*\* p <0.01; \*\*\* p<0.001.

Abbreviations: R4, resistance at 4Hz; R20, resistance at 20Hz; R4-R20, frequency dependence of resistance; Cdyn, dynamic complacency; fr, resonance frequency; Ax, area under

the reactance curve; Z4, respiratory impedance module.

Ribeiro et al Dovepress

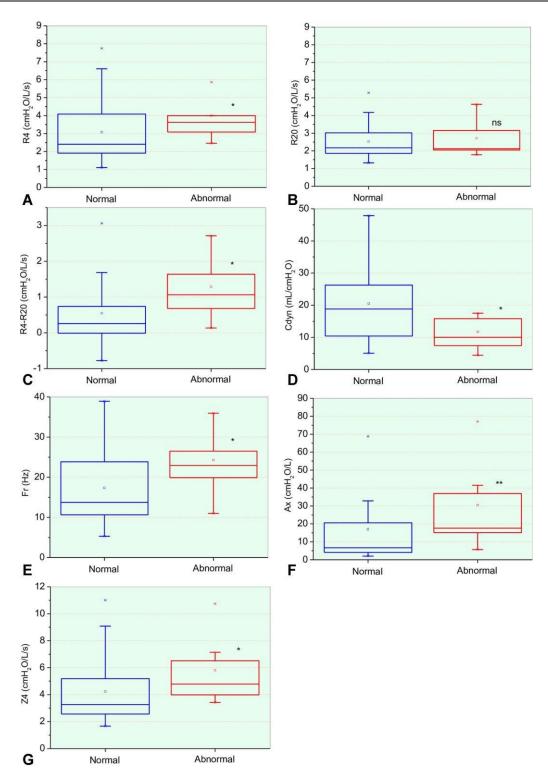


Figure 2 Oscillometric parameters classified in patients according to the Handgrip analysis. R4, resistance at 4Hz (A); R20, resistance at 20Hz (B); difference between R4 and R20 (C); Cdyn, dynamic complacency (D); fr, resonance frequency (E); Ax, area under the reactance curve (F); Z4, respiratory impedance module (G); n, number of patients evaluated; ns, not significant; \* p <0.05; \*\* p <0.01; \*\*\* p<0.0001.

Abbreviations: R4, resistance at 4Hz; R20, resistance at 20Hz; R4-R20, frequency dependence of resistance; Cdyn, dynamic complacency; fr, resonance frequency; Ax, area under

the reactance curve; Z4, respiratory impedance module; ns, not significant.

Ribeiro et al Dovepress

**Table 2** Predicted and Measured Values in Patients with COPD for Total Glittre-ADL Test Time and Handgrip Analysis

	Predicted	Measured	р
ADL-Glittre test Test time (s)	182.7 ± 8.8	299.4 ± 59.2	**
Handgrip Dominant hand (kg)	31.9 + 9.7	27.9 ± 9.1	*
Non-dominant hand (kg)	30.2 ± 8.6	26.7 ± 8.4	*

Notes: \*p < 0.01; \*\*p < 0.0001.

**Table 3** Correlation Analysis in Patients with COPD Describing the Association of Oscillometric Parameters with Total Glittre-ADL Test Time and Handgrip Analysis

		R4	R4-R20	R20	Cdyn	Fr	Ax	<b>Z4</b>
ADL-Glittre test								
Test time (s)	r	0.365	0.304	0.311	-0.404	0.312	0.415	0.407
	р	0.047	0.103	0.094	0.025	0.094	0.022	0.026
Handgrip								
Dominant hand	r	-0.413	-0.231	-0.447	0.313	-0.379	-0.343	-0.368
	р	0.023	0.219	0.013	0.092	0.039	0.063	0.045
Non-dominant hand	r	-0.427	-0.256	-0.448	0.369	-0.416	-0.399	-0.395
	р	0.019	0.173	0.013	0.045	0.022	0.029	0.031

Note: Significant p-values (<0.05) are described in bold.

Abbreviations: R4, resistance at 4Hz; R20 resistance at 20 Hz; R4-R20, frequency dependence of the resistance; Cdyn, dynamic compliance; fr resonance frequency; Ax, area under the reactance curve; Z4, impedance module in 4Hz.

Table 4 Accuracy of Oscillometry in Predicting Abnormal Functional Capacity in COPD Based on Glittre-ADL Test

AUC	95% CI	Se (%)	Sp (%)	Cut-Off
0.859	0.745-0.936	71.43	93.75	3.278
0.906	0.803-0.966	82.14	96.87	0.546
0.733	0.603-0.839	67.86	71.87	2.360
0.867	0.755-0.941	75.00	87.50	15.805
0.903	0.799-0.964	85.71	84.37	15.113
0.904	0.800-0.965	78.57	93.75	15.143
0.874	0.763-0.946	82.14	84.37	3.766
	0.859 0.906 0.733 0.867 0.903 0.904	0.859       0.745-0.936         0.906       0.803-0.966         0.733       0.603-0.839         0.867       0.755-0.941         0.903       0.799-0.964         0.904       0.800-0.965	0.859       0.745-0.936       71.43         0.906       0.803-0.966       82.14         0.733       0.603-0.839       67.86         0.867       0.755-0.941       75.00         0.903       0.799-0.964       85.71         0.904       0.800-0.965       78.57	0.859       0.745-0.936       71.43       93.75         0.906       0.803-0.966       82.14       96.87         0.733       0.603-0.839       67.86       71.87         0.867       0.755-0.941       75.00       87.50         0.903       0.799-0.964       85.71       84.37         0.904       0.800-0.965       78.57       93.75

Note: The two highest values of AUC are shown in bold.

Abbreviations: R4, resistance at 4Hz; R20 resistance at 20 Hz; R4-R20, frequency dependence of the resistance; Cdyn, dynamic compliance; fr resonance frequency; Ax, area under the reactance curve; Z4, impedance module in 4Hz; AUC, Area under the receiver operator characteristic curve; CI, 95% confidence interval; Se, sensibility; Sp, specificity.

Considering the Handgrip analysis as a reference for abnormal functional capacity, of the 60 obtained values, 52 were in the normal range. Thirty were estimated in the control group, and 22 were normal values measured in the COPD group. The 8 (13.3%) abnormal values were obtained in COPD patients. The accuracies and cut-off points for the studied parameters in predicting abnormal functional capacity in COPD, as evaluated by the handgrip analysis, are presented in Table 5. All studied parameters provided an adequate predictive accuracy (AUC >0.70), except for R20. R4-R20 achieved the highest accuracy (AUC =0.779), as shown in Figure 3B, which presents the ROC curves of the twomore accurate parameters obtained using the handgrip analysis as a reference. The MLR revealed that R4-R20 was the most predictive parameter in detecting abnormal function capacity (p =0.0443).

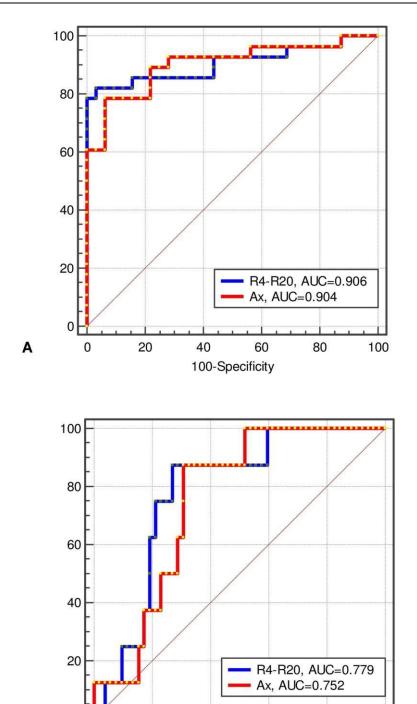


Figure 3 Analysis of receiver operator characteristic (ROC) for the two best parameters observed in predicting exercise tolerance in COPD. Results for the analysis are based on the ADL - Glittre test (A) and Handgrip analysis (B).

Abbreviations: AUC, the area under the ROC curve; R4-R20, resistance at 4Hz minus at 20Hz; Ax, area under the reactance curve.

40

80

60

100-Specificity

100

ADDITIONAL ASE, the died dider the Not curre, 14 120, resistance at 412 minus at 2012, Ax, area dider the reactance curre.

20

0

В

Ribeiro et al Dovepress

Table 5 Accuracy of Oscillometry in Predicting Abnormal Functional Capacity in COPD Based on Handgrip Evaluations

	AUC	95% CI	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
R4	0.724	0.593-0.831	87.50	61.54	2.806
R4-R20	0.779	0.653-0.876	87.50	73.08	0.652
R20	0.594	0.405-0.783	50.00	53.85	2.361
Cdyn	0.743	0.614-0.847	100.00	57.69	17.516
fr	0.726	0.595-0.833	87.50	67.31	18.779
Ax	0.752	0.624-0.855	87.50	69.23	16.904
Z4	0.745	0.616-0.849	100.00	51.92	3.275

Note: The two highest values of AUC are shown in bold.

Abbreviations: R4, resistance at 4Hz; R20 resistance at 20 Hz; R4-R20, frequency dependence of the resistance; Cdyn, dynamic compliance; fr resonance frequency; Ax, area under the reactance curve; Z4, impedance module in 4Hz; AUC, Area under the receiver operator chara cteristic curve; CI, 95% confidence interval; Se, sensibility; Sp, specificity.

#### Discussion

This study investigated the physiological and clinical meaning of the oscillometric parameters. It was evaluated whether oscillometry is correlated and would predict the poor exercise tolerance measured by the Glittre-ADL test and handgrip strength in 30 patients with COPD and 30 controls. It was revealed a clear association between oscillometry and functional capacity. The ROC curve analysis demonstrated that R4-R20 and Ax accurately predicted poor Glittre-ADL test and handgrip strength. These results provide clear evidence that oscillatory indices are related to physical perfor- mance and helpful in predicting poor exercise tolerance in COPD.

A functional limitation is a common and important finding in patients with COPD,<sup>2</sup> which is directly related to increased mortality,<sup>43</sup> a higher frequency of exacerbations and hospitalizations,<sup>44</sup> and a reduction in quality of life.<sup>21</sup> The decrease in exercise capacity in individuals with COPD (Table 2) may be explained by ventilatory limitation, abnorm- alities in gas exchanges, and cardiovascular dysfunction.

Figure 1 shows how the drop in physical performance detected by the Glittre-ADL test impacts the respiratory mechanics evaluated by oscillometry. It is generally agreed that abnormal changes affecting primarily the lungs will also have significant systemic effects. Figure 1 supports this hypothesis and adds new information, revealing increased resistance values (R4, R20) in patients with Glittre-ADL test >210 s. The observed increases in ventilation heterogeneity (R4-R20, fr), respiratory work (Z4), elastic properties (Ax), and reduced compliance (Cdyn) were also in line with the changes typically observed in patients with COPD and exercise limitations. These changes reflect the worsening of airway obstruction, increased secretion, and changes in the pulmonary parenchyma in these patients.<sup>2</sup>

Considering the Handgrip as a reference method for detecting functional abnormalities, Figure 2 shows that the changes observed in oscillometric parameters were similar to those observed using the Glittre-ADL test as a reference. Interestingly, changes observed in oscillometry using Glittre-ADL test and Handgrip analysis are in close agreement withthat previously observed using the 6MWD as a reference.<sup>27</sup>

In agreement with the involved physiology,<sup>2</sup> Table 3 shows reasonable and significant direct associations between Glittre-ADL test time, Handgrip analysis, and parameters related to airway obstruction (R4), elastic properties (Ax), and respiratory work (Z4). The inverse association observed with Cdyn and Glittre-ADL test time and the direct correlation observed with Handgrip analysis are also consistent with these principles. The systemic effects due to lung abnormalities may also explain these relationships. The results presented in Table 3 are in close agreement with that obtained recently by Yamamoto et al.<sup>27</sup> using the 6-minute walking distance (6MWD) as an index of exercise tolerance. Reasonable and significant associations were obtained among oscillometric parameters and 6MWD. The cited authors attributed the observed changes and associations to airflow limitation and dynamic hyperinflation as predominant factors defining exertional dyspnea and disease severity in COPD. These results also reflect Zeng et al,<sup>28</sup> who recently found correlations between resistive and reactive parameters with 6MWD in COPD. They are also in line with that obtained by Yamamoto et al.<sup>45</sup> The authors observed that oscillometric parameters correlated with exertional ventilatory parameters and reflected exercise tolerance in COPD subjects during cycle ergometer tests. Similar results were also observed in adults with sickle cell anemia, analyzing the correlations among 6MWD and oscillometric parameters.<sup>46</sup> The new information in Table 3 shows that these correlations extend to the ADL – Glittre test

and Handgrip analysis. The associations observed in Table 3 are also consistent with the weak to moderate correlations between respiratory mechanics evaluated by spirometric analysis and 6MWD<sup>47,48</sup> and the ADL-Glittre test.<sup>19</sup>

Table 4 and Figure 3A show that R4-R20 achieved the highest accuracy among the oscillometric parameters in predicting exercise limitation, as evaluated by the ADL-Glittre test. MLR revealed that R4-R20 was the most predictive parameter in line with these findings. This high performance probably occurs because this parameter reflects ventilation heterogeneity, which results in abnormalities in gas exchanges. Other interesting findings were that fr and AX could also predict exercise limitation. It is also noteworthy that the three parameters mentioned achieved high accuracy in predicting exercise limitation (AUC >0.90).

As shown in Table 5 and Figure 3B, R4-R20 was the most accurate of the studied parameters in predicting abnormal functional capacity in COPD based on handgrip evaluations. MLR also described R4-R20 as the most predictive parameter. These findings are in close agreement with that obtained using ADL-Glittre test (Table 4), in which this parameter was also the most predictive. Another interesting finding was that Ax could also accurately predict using handgrip evaluations (Table 5) and the ADL-Glittre test (Table 4). A possible explanation for this might be that the changes in bronchial architecture resulting from COPD lead to an irregular ventilation distribution associated with imbalances in the pulmonary time constants.

There is currently a consensus in the literature on the need to develop new sensitive and non-invasive lung-function testing to allow early and accurate detection of pulmonary function decline. 49–51 Respiratory oscillometry has been widely perceived as the state-of-the-art lung function analysis 17 and one of the most promising emerging technologies in this area. 52,53 However, although its advantages associated with a straightforward and detailed examination are particularly important, this method is not yet widely used. One of the main aspects limiting its wide routine application is that the obtained parameters are clinically challenging to interpret. In this practical context, the present study's findings could help improve clinical practice showing that the ventilatory changes evaluated by oscillometry may accurately anticipate the limitations during exercise in COPD. This ability is related to the causal relationships between adequate ventilation, oxygen availability, and physical performance.

A critical analysis of the potential limitations of the present study is necessary. First, it was a single-center study; hence, the results may not represent the entire patient population. One could argue that we only recruited 60 subjects and that the exact prediction accuracy remains unknown. Future studies should include a larger number of subjects. However, this preliminary analysis significantly contributes to an important debate in the literature concerning the clinical and physiological meaning of the oscillometric parameters and provides support for using these indexes in predicting the exercise performance in COPD.

One could argue that the study and reference populations are not well matched for age. However, the analyzed groups can be considered homogeneous because height is the determinant parameter in oscillometry, and this parameter is homogeneous among the studied groups.

One could also argue that we used estimated values of the AVD-Glitre test and Handgrip analysis in the control group. Although in practice, some value outside the normal range may arise in actual measurements, this is a rare event, so the use of normal values should not significantly influence the results. It is essential to consider also that the present study used worldwide-recognized cut-off values to distinguish normal and abnormal functional capacity parameters, which enhanced its generalizability.

Comparing oscillometric and standard spirometric measures to predict poor functional capacity would be very useful. This is an important issue to be addressed in future research.

The present study was intended to explore a possible connection between oscillometric parameters and functional performance and the accuracy of oscillometry as a predictor of abnormal functional capacity in COPD. The study was not designed to test the obtained cut-offs. It is a natural continuation of the present study and will be investigated in the following stages of this research.

Lastly, this study focused on whole-breath impedance measurements. Within-breath analysis was not evaluated. The development of similar analysis for within-breath impedance parameters is a clear direction for future research.

Ribeiro et al Dovepress

### Conclusion

In conclusion, this study evaluated the association of oscillometry and functional capacity in COPD. It has been shown that the oscillometric parameters adequately described the presence of exercise limitation. This resulted in significant and consistent correlations among these parameters and indexes of functional capacity. The ROC analysis demonstrated that oscillometric parameters achieved adequate accuracy and that R4-R20 and Ax achieved high accuracy in predicting poor Glittre-ADL test and handgrip strength. These results support and add new information concerning Glittre-ADL and Handgrip analysis to previous findings using 6MWD. These results suggest that oscillometric parameters are associated with abnormal exercise performance in COPD, and may help predict poor functional performance in these patients.

### Acknowledgments

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ), and in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES)-Finance Code 001.

#### **Disclosure**

The authors report no conflicts of interest in this work.

### References

- 1. World Health Organisation. Health topics; 2021. Available from: https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\_1. Accessed May 28, 2021.
- Perez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Espinosa-Mora JE, Camacho-Ortiz A. Use of self-administered surveys through QR code and same center telemedicine in a walk-in clinic in the era of COVID-19. JAMIA. 2020;27:985–986. doi:10.1093/jamia/ocaa054
- 3. Di Mango AM, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Respir Med.* 2006;100(3):399–410. doi:10.1016/j.rmed.2005.07.005
- 4. Karkhanis VS, Joshi JM. Spirometry in chronic obstructive lung disease (COPD). J Assoc Physicians India. 2012;60 Suppl:22-26.
- Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316–1325. doi:10.1164/rccm.200601-023OC
- Tomalak W, Czajkowska-Malinowska M, Radlinski J. Application of impulse oscillometry in respiratory system evaluation in elderly patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(4):330–335. doi:10.5603/PiAP.2014.0041
- Czajkowska-Malinowska M, Tomalak W, Radlinski J. Quality of spirometry in the elderly. Pneumonol Alergol Pol. 2013;81(6):511–517.
- 8. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur Respir J. 2020;55(2):1900753. doi:10.1183/13993003.00753-2019
- 9. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587–594. doi:10.1152/jappl.1956.8.6.587
- 10. Faria ACD, Dames da Silva KK, Costa GM, Lopes AJ, Melo PL. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory changes. In: Hudak RP, Majernik M, editors. *Biomedical Engineering Technical Applications in Medicine*. Vol. 1. Croatia: InTech; 2012.
- 11. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biomed Eng Online*. 2009;8:22. doi:10.1186/1475-925X-8-22
- 12. Gao L, Wu Y, Wang H, et al. Forced oscillation technique for sensitive detection of early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2019;54(suppl 63):A2631.
- 13. Ribeiro CO, Faria AC, Lopes AJ, Melo PL. Forced oscillation technique for early detection of the effects of smoking and chronic obstructive pulmonary disease: contribution of fractional-order modeling. *Int J COPD*. 2018;13:3281–3295. doi:10.2147/COPD.S173686
- 14. Bhattarai P, Myers S, Chia C, et al. Clinical application of forced oscillation technique (FOT) in early detection of airway changes in smokers. *J Clin Med.* 2020;9(9):2778. doi:10.3390/jcm9092778
- 15. Amaral JL, Lopes AJ, Faria AC, Melo PL. Machine learning algorithms and forced oscillation measurements to categorise the airway obstruction severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015;118(2):186–197. doi:10.1016/j.cmpb.2014.11.002
- 16. da Costa GM, Faria AC, Di Mango AM, Lopes AJ, Lopes de Melo P. Respiratory impedance and response to salbutamol in healthy individuals and patients with COPD. Respir Int Rev Thoracic Dis. 2014;88(2):101–111. doi:10.1159/000362691
- 17. Bates JH, Irvin CG, Farre R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. Compr Physiol. 2011;1(3):1233-1272.
- 18. Aarli BB, Calverley PM, Jensen RL, et al. The association of tidal EFL with exercise performance, exacerbations, and death in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2179–2188. doi:10.2147/COPD.S138720
- Skumlien S, Hagelund T, Bjortuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. Respir Med. 2006;100(2):316–323.
- 20. Alexandre HF, Cani KC, Araujo J, Mayer AF. Reliability and validity of the Glittre-ADL test to assess the functional status of patients with interstitial lung disease. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211012962. doi:10.1177/14799731211012962
- 21. Dechman G, Scherer S. Outcome measures in cardiopulmonary physical therapy: focus on the Glittre ADL-test for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2008;19(4):115–118.

 Gulart AA, Munari AB, Klein SR, Santos da Silveira L, Mayer AF. The Glittre-ADL test cut-off point to discriminate abnormal functional capacity in patients with COPD. COPD. 2018;15(1):73–78. doi:10.1080/15412555.2017.1369505

- Strandkvist VJ, Backman H, Röding J, Stridsman C, Lindberg A. Hand grip strength is associated with forced expiratory volume in 1 second among subjects with COPD: report from a population-based cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2527–2534. doi:10.2147/COPD. S114154
- 24. Jeong M, Kang HK, Song P, et al. Hand grip strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2385–2390. doi:10.2147/COPD.S140915
- Albarrati AM, Gale NS, Enright S, Munnery MM, Cockcroft JR, Shale DJ. A simple and rapid test of physical performance inchronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1785–1791. doi:10.2147/COPD.S106151
- Zimmermann SC, Thamrin C, Chan AS, Bertolin A, Chapman DG, King GG. Relationships between forced oscillatory impedance and 6-minute walk distance after pulmonary rehabilitation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:157–166. doi:10.2147/COPD.S225543
- 27. Yamamoto A, Shirai T, Hirai K, et al. Oscillometry as a predictor of exercise tolerance in COPD. Copd. 2020;17(6):647–654. doi:10.1080/15412555.2020.1844176
- 28. Zeng G-S, Chen L-C, Fan H-Z, et al. The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: a cross-sectional study. *Int J Chronic Obstr.* 2018;14:141–148.
- 29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338.
- Vetromille Ribeiro FC, Lopes AJ, de Melo PL. Reference values for respiratory impedance measured by the Forced Oscillation Technique in adult men and women. Clin Respir J. 2018;12:2126–2135. doi:10.1111/crj.12783
- 31. Pereira CACB, Simões SP, Pereira JG, Gerstler FWL, Nakatani JG. Reference values for spirometry in Brazilian adults. *J Brasileiro de Pneumologia*. 1992;18:10–22.
- 32. Karloh M, Araujo CL, Gulart AA, Reis CM, Steidle LJ, Mayer AF. The Glittre-ADL test reflects functional performance measured by physical activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(3):223–230. doi:10.1590/bjpt-rbf. 2014.0155
- 33. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70–e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
- 34. de Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. Rev Sci Instrum. 2000;71(7):2867–2872. doi:10.1063/1.1150705
- 35. Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre activities of daily living test. *J brasileiro de pneumologia*. 2018;44(5):370–377. doi:10.1590/s1806-37562017000000118
- 36. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984;9 (2):222–226. doi:10.1016/S0363-5023(84)80146-X
- 37. Novaes RD, Miranda AS, Silva JO, Tavares BVF, Dourado VZ. Reference equations for predicting of handgrip strength in Brazilian middle-aged and elderly subjects. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2009;16(3):217–222.
- 38. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 3rd ed. London, England: McGraw-Hill; 2001.
- 39. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95(5):1851–1860. doi:10.1152/japplphysiol.00246.2003
- 40. Elbedewy RMS, El Said SMS, Taha RM. Indicators of abnormal hand grip strength among older Egyptian adults. *J Multidiscip Healthc*. 2020;13:387–392. doi:10.2147/JMDH.S240502
- 41. Goedhart DM, Zanen P, Kerstjens HA, Lammers JW. Discriminating asthma and COPD based on bronchodilator data: an improvement of the methods. *Physiol Meas*. 2005;26(6):1115–1123. doi:10.1088/0967-3334/26/6/020
- $42. \ Swets \ JA. \ Measuring \ the \ accuracy \ of \ diagnostic \ systems. \ Science. \ 1988; 240 (4857): 1285-1293. \ doi: 10.1126/science. 3287615$
- 43. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772. doi:10.1136/thx.2006.060145
- 44. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536–544. doi:10.1378/chest.129.3.536
- 45. Yamamoto Y, Miki K, Matsuki T, et al. Evaluation of exertional ventilatory parameters using oscillometry in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1697–1711. doi:10.2147/COPD.S260735
- 46. Marinho CL, Maioli MCP, Amaral J, Lopes AJ, Melo PL. Respiratory resistance and reactance in adults with sickle cell anemia: part 2-Fractional-order modeling and a clinical decision support system for the diagnosis of respiratory disorders. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213257.
- 47. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, 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(6):1447–1478. doi:10.1183/09031936.00150414
- 48. Rambod M, Porszasz J, Make BJ, Crapo JD, Casaburi R, Investigators CO. Six-minute walk distance predictors, including CT scan measures, in the COPDGene cohort. *Chest*. 2012;141(4):867–875. doi:10.1378/chest.11-0870
- 49. Ko FW, Hui DS, Lai CK. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part III. Asia-Pacific studies. *Int j Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):713–717.
- Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620942128. doi:10.1177/1753466620942128
- 51. Chukowry PS, Spittle DA, Turner AM. Small airways disease, biomarkers and COPD: where are we? Int J Chronic Obstr. 2021;16:351-365.
- 52. Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD. Respirology. 2014;20:209-218.
- 53. MacIntyre NR. The future of pulmonary function testing. Respir Care. 2012;57(1):154-161; discussion 161-154. doi:10.4187/respcare.01422

Ribeiro et al Dovepress

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

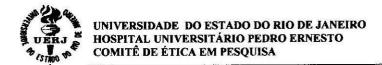
Dovepress

### Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <a href="http://www.dovepress.com/testimonials.php">http://www.dovepress.com/testimonials.php</a> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: https://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal

**ANEXO A** – Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos referentes à Técnica de Oscilações Forçadas em doenças pulmonares



Rio de Janeiro, 15 de agosto de 2001

Do: Comitê de Ética em Pesquisa

Prof.: Wille Oigman

Para: Mestranda Ana Maria G. T. Di Mango

Orient. Pedro Lopes de Melo

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (456-CEP/HUPE)" AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA POR OSCILAÇÕES FORÇADAS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS PULMONARES " dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º 251 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 07 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O Comitê de Ética solicita a V. Sa., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Prof. Wille Oigman

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030 TELEFAX- 587-6675 – EMAIL: cocipe@uerj.br

#### **ANEXO B** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Documento elaborado por aplicação das recomendações da Resolução 196/96 do

Conselho Nacional de Saúde/CNS"

# COMPLEXIDADE DA IMPEDÂNCIA, MODELAMENTO FRACIONAL E DESEMPENHO FÍSICO EM PACIENTES COM DPOC

#### 1. OBJETIVO DO ESTUDO

Estudar a mecânica respiratória e sua relação com o desempenho funcional em pacientes com DPOC com diversos graus de obstrução brônquica definida pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstructiva Crônica (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* - GOLD).

#### 2. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E SEUS CONSTRANGIMENTOS

Será necessário interromper o uso de agentes de ação broncodilatadora (cafeína, chocolate, cigarro, bebidas alcoólicas), e o uso de broncodilatadores de ação curta por 6 horas e de broncodilatadores de ação longa por 12 horas.

#### 2.1 Procedimentos do Estudo

Este estudo será explicado a você e você assinará um termo de consentimento confirmando que deseja participar do projeto. Será realizada sua avaliação clínica e medidas antropométricas, em seguida os testes de função pulmonar: técnica de oscilações forçadas (FOT), pletismografia, espirometria, teste Hand Grip, AVD — Glittre e a administração do Salbutamol aerossol para avaliação da resposta broncodilatadora. Depois de decorridos 20 minutos, você será avaliado novamente seguindo a mesma sequência.

- 2.1.1 Será realizado a sua avaliação clínica.
- 2.1.2 Para variação antropométrica serão medidos seu peso corporal, sua altura e seu Índice de Massa Corpórea.
- 2.1.3 Técnica de oscilações forçadas: Este é um exame não-invasivo. Você permanecerá sentado confortavelmente, com um clipe nasal, sustentando as duas bochechas com as mãos, respirando normalmente em um bocal de silicone. Serão obtidas três medidas com função de coerência mínima de 0,9 (índice de adequação), para obtenção de uma média.
- 2.1.4 Pletismografia de corpo: você permanecerá sentado em uma cabinehermeticamente fechada. Utilizará um clipe nasal, respirando normalmente em um bocal de silicone. Será solicitada uma respiração superficial e rápida (respiração cachorrinho) durante 12 segundos, ao termino respiração normal seguida de uma inspiração profunda e uma expiração completa. Sua duração é em média de 10 minutos. Este é um exame não invasivo.
- 2.1.5 Espirometria, ainda sentado na cabine. Será solicitado que respire normalmente durante 3 segundos, depois encher o pulmão de ar e soprar forte até o final da expiração. O tempo exigido para uma expiração satisfatória será de 6 segundos para indivíduos sem doença obstrutiva e 15 segundos para os pacientes com DPOC, pois carecem de um tempo maior para esvaziamento pulmonar. Sendo necessária a realização das três manobras aceitáveis. Este é um exame não invasivo.
- 2.1.6 Para a Prova Broncodilatadora positiva será utilizado 300 µg de Salbutamol aerossol. Será solicitado para que expire lentamente até não poder expelir mais ar dos pulmões. Será colocado o inalador com o espaçador entre os seus lábios, apertando-os bem, mas sem morder. Logo em seguida comece a inspirar pela boca e será liberado um jato com 100 µg do broncodilatador. Em seguida prenda a

- respiração durante 10 segundos. Serão realizados 3 *puffs* com intervalo de 1 minuto entre cada aplicação.
- 2.1.7 AVD Glittre: Você iniciará o teste sentado, terá que caminhar reto até metade do circuito, subir e descer dois degraus, continuar caminhando até o final do circuito, mover 3 objetos com 1 kg cada posicionando-os em prateleiras de diferentes alturas, e, por último, retornará fazendo o percurso de volta. Precisará completar 5 voltas.
- 2.1.8 Teste de Hand Grip: sentado em uma cadeira sem descanso de braços, com os pés totalmente apoiados no chão e os quadris e joelhos flexionados a 90 graus. O ombro estará aduzido, o cotovelo fletido a 90 graus, o antebraço em posição neutra. Três tentativas com a mão direita e esquerda serão medidas, haverá um intervalo de descanso de 60 segundos a cada tentativa. As duas mãos serão avaliadas de forma alternada. Será solicitada a manutenção da força de contração máxima de preensão manual durante 3 segundos. Como resultado final, seráconsiderado o maior valor registrado entre as três medidas realizadas.
- 2.1.9 Manovacuometria: voluntário sentado utilizará bocal e clipe nasal. Para avaliar força muscular inspiratória será solicitada uma expiração máxima, até o nível do VR, e em seguida um esforço inspiratório máximo, que deve ser mantido por cerca de um segundo. As manobras serão repetidas cinco vezes, com um intervalo de 1min, sendo considerado o maior valor de Plmáx. Para avaliar força muscular expiratória utiliza-se a mesma técnica da Plmáx, solicita-se um esforço inspiratório máximo até o indivíduo alcançar o nível da CPT, é feita a leitura, após um esforço expiratório máximo.

#### 3. Novas informações

O médico irá lhe informar a respeito de quaisquer descobertas que possam afetar a segurança do estudo e que possam influenciar sua motivação em participar do estudo.

#### 4. Proteção dos pacientes

#### 4.1 Ética

Este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/CNS.

O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

#### 4.2 Confidencialidade

A confidencialidade do estudo está garantida apenas pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irão aparecer em todos os documentos escritos do estudo. As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.

#### 4.3 Seus Direitos

Você poderá se recusar a participar do projeto, e mesmo que decida participar, você poderá se retirar do estudo no momento que assim desejar sem ser obrigado a dar maiores explicações. Isto não afetará nem o tratamento, nem a relação médico paciente com seu médico.

Se	você	tiver	qualquer	dúvida	sobre	este	estudo,	por	favor,	entre	em
ពល	ntato d	om s	eu médico	·_							

Eu,informado e ter recebido uma cópia des	ste documento e co		o ter como	sido
voluntário do projeto de pesquisa acima	descrito.			
F	Rio de Janeiro.	de	de	