

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

Tese de Doutorado

**Impacto da função pulmonar sobre a qualidade do sono
avaliada por polissonografia em pacientes com DPOC**

Renata Diniz Marques

Porto Alegre, 2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Impacto da função pulmonar sobre a qualidade do sono
avaliada por polissonografia em pacientes com DPOC**

Renata Diniz Marques

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Simone Fagundes (UFRGS)
Prof Dr. J Alberto Neder (Queen´s University/Kingston/CA)

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Pneumológicas, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

Ficha catográfica

MARQUES, RENATA DINIZ

Impacto da função pulmonar sobre a qualidade do sono avaliada por polissonografia em pacientes com DPOC / RENATA DINIZ MARQUES. -- 2019.

125 f.

Orientadora: SIMONE FAGONDES.

Coorientadora: JOSE ALBERTO NEDER.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Testes de função pulmonar. 3. Sono . 4. Apnéia obstrutiva do sono . 5. Comorbidades. I. FAGONDES, SIMONE, orient. II. NEDER, JOSE ALBERTO, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Dra. Simone Fagundes, pelos conhecimentos, oportunidade e apoio na jornada.

Ao Dr. Alberto Neder, pela inspiração na incansável busca de mais conhecimento e crescimento profissional.

À colega de pós-graduação e amiga Nicolle Domnik, por me ensinar o perfeccionismo germânico nas coletas de dados.

Aos colegas Dr. Michael Fitzpatrick, Dra Helen Drive e Nancy Faar, pela gentileza e receptividade nos ambulatórios e laboratório do sono.

As amigas Ana e Felipa, pelo acolhimento, amizade e carinho durante toda jornada em Kingston, Canadá.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, pela oportunidade de fazer parte do Programa de Doutorado Sanduiche no Exterior, de extrema importância na minha formação acadêmica e profissional.

Aos meus pais, Grindélia e Renato, pelo incentivo e apoio na busca de novos desafios.

Aos meus filhos, Artur e Henrique, pela companhia diária, me ensinando a multiplicar o tempo e entender a felicidade.

Ao meu esposo, Danilo, pelo amor e dedicação a nossa família, pelo incentivo e parceria na realização da pós graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	vi
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE QUADROS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	1
2.1 Definição da DPOC e relevância clínica	2
2.2 Sono na DPOC	2
2.3 Comorbidades na DPOC com potencial de influenciar a qualidade do sono....	5
2.4 Influência da obesidade sobre a função pulmonar e a qualidade do sono	8
2.5 Medicações que atuam no sistema nervoso central	9
3 JUSTIFICATIVA.....	13
4 OBJETIVOS.....	14
4.1 Objetivo geral.....	14
4.2 Objetivos específicos.....	14
5 HIPÓTESES	15
6 IMPLICAÇÕES DO ESTUDO	15
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
8 ARTIGO	20
9 CONCLUSÕES.....	47
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
12 ANEXOS	52
12.1 Carta de aprovação do Comitê de Ética	54
12.2 Escala de sonolência de Epworth.....	54
13 APÊNDICES	52
13.1 Resumo apresentado no Congresso da <i>European Respiratory Society</i>	52
13.2 Projeto de pesquisa aprovado no Comitê de Ética	56

13.3	Tabela mostrando os resultados das análises univariadas entre parâmetros de qualidade do sono e todas as comorbidades e medicações em uso pelos pacientes com DPOC.....	64
13.4	Demais produções bibliográficas relacionadas ao período de doutorado.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AHI - ***apnea/hypopnea index***

AOS - apneia obstrutiva do sono

BMI – ***body mass index***

CI - capacidade inspiratória

CNS - central nervous system

COPD - ***chronic obstructive pulmonary disease***

CO₂ - dióxido de carbono

CPT - capacidade pulmonar total

CVF- capacidade vital forçada

DLCO – capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (***lung diffusion capacity for carbon monoxide***)

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

EMG - ***electromyography***

FEV₁ - ***forced expiratory volume in one-second***

FRC - ***functional residual capacity***

FVC - ***forced vital capacity***

GERD - ***gastroesophageal reflux disease***

IAH - índice de apneia e hipopneia

IC - ***inspiratory capacity***

ICS - ***inhaled corticosteroid***

IMC - índice de massa corpórea

LABA - ***long-acting β_2 -agonists***

LAMA= ***long-acting muscarinic antagonist***

OSA - ***obstructive sleep apnea***

PaCO₂ - pressão arterial do dióxido de carbono

PaO₂ - pressão arterial de oxigênio

%REM - ***proportion of REM stage over total sleep time***

PSG – polissonografia (***polysomnography***)

PSQI - ***Pittsburgh Sleep Quality Index***

RDI - ***respiratory disturbance index***

REM – ***rapid-eye-movement***

RV - ***residual volume***

SABA - ***short-acting β_2 -agonist***

SAMA - ***short-acting muscarinic antagonists***

SD - ***standard deviation***

SNC - Sistema Nervoso Central

SOH - síndrome de obesidade e hipoventilação

SpO₂ - oximetria de pulso (***pulse oximetry***)

TLC – ***Total lung capacity***

T90 - ***percent time of overnight sleep oxygen saturation by pulse oximetry < 90%***

VA - volume alveolar

VAS - via aérea superior

VEF₁ - volume expiratório forçado no primeiro segundo

VRE - volume de reserva expiratório

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of studied patients.....	38
Table 2. Prevalence of comorbidities and medication in COPD participants.....	39
Table 3. Multiple linear regression analyses to predict polysomnographic parameters of sleep quality.....	40
Table S1. Univariate linear regression analyzes to predict polysomnographic-derived parameters of sleep quality in COPD patient	44

APÊNDICE

Tabela mostrando os resultados das análises univariadas entre parâmetros de qualidade do sono e comorbidades prevalentes (>5%) e medicações em uso pelos pacientes com DPOC.....	64
--	----

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO

Figure 1. Flowchart of included participants	41
Figure 2. Statistical significant ($p < 0.05$) univariate linear regression analyses predicting sleep efficiency in COPD patients.....	42
Figure 3. Statistical significant ($p < 0.05$) univariate linear regression analyses predicting the proportion of rapid eye movement (REM) sleep stage in relation to total sleep time in COPD patients.....	43

LISTA DE QUADROS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1. Prevalência das principais comorbidades na DPOC e desfechos clínicos associados.	7
Quadro 2. Medicamentos psiquiátricos e efeitos na fisiologia do sono..	11

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os distúrbios do sono são comuns e subdiagnosticados na população em geral, sendo muito frequentes em indivíduos com doenças respiratórias. As alterações fisiopatológicas típicas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem exacerbar os efeitos do sono sobre a ventilação.

OBJETIVOS: Investigar a relação entre variáveis de função pulmonar e da polissonografia (PSG) de noite inteira com medidas objetivas de qualidade do sono em indivíduos portadores de DPOC com indicação clínica de realização de PSG.

MÉTODOS: Estudo transversal. Todos os pacientes com mais de 40 anos de idade que realizaram espirometria, mensuração de volumes pulmonares por pletismografia de corpo inteiro, teste de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) e PSG em um hospital universitário no período de 2008-2016 foram avaliados para inclusão. Os participantes foram considerados como tendo DPOC se VEF_1/CVF após broncodilatador for $<0,70$. Critérios de exclusão incluíram outras condições clínicas que pudessem comprometer a qualidade do sono ou outras doenças respiratórias, ausência de história tabágica, capacidade pulmonar total $<80\%$ do previsto, curto período de sono durante a PSG (eficiência do sono $<20\%$) e/ou ter apresentado episódios de apneia central >5 /hora. A amostra mínima calculada foi 134 indivíduos com DPOC para detectar associação significativa em modelos estatísticos de regressão linear múltipla entre variáveis dependentes de qualidade do sono (eficiência do sono e percentagem de sono REM/tempo total de sono (%REM)) e 5 fatores independentes (considerando variáveis funcionais,

polissonográficas, comorbidades e medicações que mostraram associação significativa com qualidade do sono em regressão univariada). Indivíduos sem DPOC foram incluídos para contrastar a qualidade do sono em relação a pacientes com DPOC e a associação de variáveis de função pulmonar com qualidade do sono. Comorbidades e medicações com potencial de afetar o sistema nervoso central foram controladas em modelos de regressão linear multivariados.

RESULTADOS: Participantes com DPOC (n=181) tiveram menor %REM e índices de oxigenação noturna comparado com os controles (n=153) ($p < 0.05$). Maior limitação ao fluxo aéreo (\downarrow FEV₁/FVC; $\beta = 25.366$; $p = 0.025$) e idade ($\beta = -0.530$; $p < 0.001$) foram associadas com pior eficiência do sono ($R = 0.379$; $p < 0.001$) enquanto DLCO foi diretamente relacionada com %REM ($\beta = 0.097$; $R = 0.254$; $p = 0.001$) em pacientes com DPOC nos modelos multivariados incluindo variáveis de função pulmonar e polissonográficas, mesmo ajustados para comorbidades e medicações. Nenhum parâmetro de função pulmonar permaneceu associado com qualidade do sono nas análises de regressão linear múltiplas em indivíduos controles.

CONCLUSÃO: Pacientes com DPOC têm pior qualidade de sono e oxigenação noturna quando comparados a controles sem DPOC. Um índice tradicional de limitação ao fluxo aéreo (FEV₁/FVC) foi a única variável além da idade independentemente associada com eficiência do sono na DPOC enquanto DLCO persiste como único preditor fisiológico de %REM, mesmo após controlar para comorbidades e uso de medicações crônicas.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica, testes de função respiratória, sono, apnéia obstrutiva do sono, comorbidades.

ABSTRACT

The typical functional impairment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can potentiate the physiological effects of sleep on breathing. Our objective was to investigate the relationship between resting lung function and polysomnographic variables against objectively measured sleep quality contrasting subjects with and without COPD in a real-life scenario. Cross-sectional study. All consecutive subjects (> 40 years-old) referred for spirometry, whole body plethysmography and overnight (PSG) at a single-center university hospital were reviewed. They were analyzed according to the presence (FEV_1/FVC post-bronchodilator <0.70) or not (controls) of COPD. The potential modulating effects of comorbidities and medication was adjusted.

Participants had worse sleep quality compared to historical controls. Patients with COPD ($n=181$) showed an even greater reduction in the proportion of REM stage over total sleep time (%REM) and nocturnal oxygenation than controls ($n=153$) ($p<0.05$). Higher airflow limitation ($\downarrow FEV_1/FVC$ ratio; $\beta=25.366$; $p=0.025$) and age ($\beta=-0.530$; $p<0.001$) were independently associated with lower sleep efficiency ($R=0.379$; $p<0.001$) while lung diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) was directly related to %REM ($\beta=0.097$; $R=0.254$; $p=0.001$) in COPD, even after controlling for comorbidities and medication. No lung functional parameter remained in the multivariate models to predict sleep quality in controls.

In conclusion, the presence of COPD was associated with worse sleep quality and nocturnal deoxygenation compared to controls. Airflow limitation was independently related to sleep efficiency whereas DLCO persisted as the unique predictor of %REM in COPD, even after controlling for confounders.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Respiratory Function Tests; Sleep; Obstructive Sleep Apnea; Comorbidity.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pode potencializar os efeitos fisiológicos do sono na respiração, exacerbando alterações no controle respiratório, resistências das vias aéreas e na contratilidade muscular (1). Dessa forma, pacientes com DPOC frequentemente queixam-se de qualidade do sono ruim (2), que costuma ser classificada como a terceira queixa mais importante após dispneia e fadiga (3). A etiologia para uma significativa sobreposição entre distúrbios do sono e a DPOC não é clara, provavelmente havendo uma interação bidirecional entre qualidade do sono e gravidade da DPOC com desfechos clínicos (4). Considerando a observada associação entre qualidade do sono reduzida com quantidade de sintomas diurnos (5, 6) e desfechos clínicos (7), que são correlacionados com a gravidade da alteração funcional pulmonar (8), acreditamos que a magnitude da disfunção respiratória possa de forma independente impactar a qualidade de sono nesses pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Definição da DPOC e relevância clínica

A DPOC é um problema de saúde global caracterizado por limitação persistente ao fluxo aéreo, geralmente progressiva, e associada com uma resposta inflamatória crônica anormal das vias aéreas secundária à inalação de partículas e gases nocivos. A presença de um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) após broncodilatador menor que 0,70 demonstra a presença de limitação ao fluxo aéreo persistente que no contexto clínico adequado confirma o diagnóstico de DPOC (9).

O tabagismo é o fator de risco mais comumente associado à DPOC. Embora seja o fator de risco mais bem estudado, existem evidências epidemiológicas consistentes de que não tabagistas também desenvolvem limitação crônica ao fluxo aéreo (10, 11).

Exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade da doença (9). As comorbidades, além de serem comuns, também influenciam no prognóstico e qualidade de vida do paciente além de estarem associadas com desfechos clínicos desfavoráveis.

A prevalência da DPOC e sua morbidade variam entre os países. Apesar da complexidade, subdiagnóstico e dificuldade de reconhecimento da doença (12), dados do Projeto de Investigação da Doença Pulmonar Obstrutiva na América Latina (Projeto Platino) encontraram taxas de DPOC variando de 7.8% (95% CI 5.9–9.7) no México a 19.7% (17.2–22.2) em Montevideo. No Brasil, dados obtidos em São Paulo, a prevalência geral de DPOC foi de 15.8% (13.5–18.1) (13).

2.2 Sono na DPOC

Os efeitos do sono na respiração são bem reconhecidos, e geralmente, não apresentam repercussão clínica negativa em indivíduos saudáveis. Estas alterações incluem leve grau de hipoventilação com consequente hipercapnia e redução da responsividade a estímulos respiratórios. Entretanto, estas consequências fisiológicas do sono podem ter repercussão profunda em pacientes com DPOC. De fato, qualidade do sono reduzida tem sido indicada em vários estudos usando polissonografia (PSG): redução do tempo total de

sono, fragmentação do sono com aumento do índice de microdespertares e alterações na arquitetura do sono (14-17). Essas alterações na qualidade do sono, por sua vez, demonstraram estar relacionadas à pior qualidade de vida na DPOC (5, 18).

Alterações no controle ventilatório e na musculatura respiratória durante o sono tornam-se ainda mais importantes nos pacientes com oxigenação basal reduzida e mecânica respiratória mais alterada (19). Estes fatores podem contribuir para o agravamento de hipoventilação durante o sono com consequente hipercapnia e dessaturação da oxihemoglobina noturna (20). Estudo fisiológico que avaliou pacientes com DPOC através de eletromiografia diafragmática evidenciou uma redução na ventilação em torno de 30% durante o sono NREM e 44% durante o sono REM, demonstrando que o *drive* neural ventilatório está reduzido durante o sono (21). Assim, a redução do *drive* neural para a musculatura respiratória, em especial para o diafragma, é mais acentuada durante o sono REM, resultando em níveis mais acentuados de dessaturação e comumente causando hipoxemia durante este estágio do sono em pacientes com saturação limítrofe em vigília. Somado a tudo isso, alterações na mecânica respiratória ↑ capacidade residual funcional (CRF) e desequilíbrio ventilação/perfusão, poderiam agravar o quadro de hipoventilação (22).

A hipoxemia e hipercapnia induzidas pelo sono nesses pacientes pode resultar em arritmias cardíacas e hipertensão pulmonar (23, 24), bem como morte noturna em momentos de exacerbação da doença (25). Dessaturação noturna, entretanto, não foi associada com prejuízo na qualidade de vida, qualidade do sono ou sintomas diurnos em estudo prévio (26). É coerente

supor que a taxa de despertares noturnos pode estar aumentado na DPOC em resposta à hipoxemia. Entretanto, oxigenoterapia não apresentou efeitos na frequência de despertares associados a quedas transitórias da oximetria de pulso (SpO_2) (15). Isso sugere que os despertares não são devido à hipoxemia *per se* mas associados a outros fenômenos, talvez hipercapnia e acidemia. A maior frequência de despertares parece afetar as características do sono na medida em que estão associadas com menor percentagem de estágios do sono 3 (N3) e *rapid-eye movement* (REM) (27). Por fim, a apneia obstrutiva do sono (AOS) é considerada uma entidade a parte das alterações do sono anteriormente mencionadas (28). A coexistência de SAOS e DPOC é comum, principalmente devido à alta prevalência de cada doença isoladamente. Apesar da prevalência de AOS ser previamente descrita como semelhante em pacientes com e sem obstrução da via aérea (29), a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) foi menor e a pressão arterial do dióxido de carbono ($PaCO_2$) maior em grupo com sobreposição (DPOC+AOS) bem como a SpO_2 noturna média foi significativamente menor, embora não tenha sido encontrado diferença no índice de apneia e hipopneia (IAH) (30). Resposta atenuada do centro respiratório, medida pela técnica de respiração repetida do dióxido de carbono (CO_2), poderia explicar alguns destes achados (31). Seria concebível ainda que nesses pacientes com alteração na mecânica e musculatura respiratória, a capacidade ventilatória poderia ficar ainda mais comprometida devido à queda do estímulo ventilatório, particularmente durante a fase REM do sono (32). Estratégias terapêuticas capazes de melhorar a mecânica respiratória, como cirurgia redutora de volume pulmonar (33) e terapia broncodilatadora (especialmente com reforço da dose de medicação de longa

duração noturna) (34), demonstraram melhora na qualidade do sono mensurada objetivamente com PSG noturna. Por sua vez, o uso da ventilação não invasiva mostrou melhora da dispneia, tolerância ao exercício, qualidade de vida e possível aumento na sobrevida de pacientes com DPOC e hipercapnia (35). Entretanto, o efeito da ventilação não invasiva na qualidade do sono desses pacientes ainda necessita ser melhor estudada, tendo sido avaliada em poucos estudos e apenas com mensuração subjetiva(36-38).

2.3 Comorbidades na DPOC com potencial influenciar a qualidade do sono

A maioria dos estudos de diferentes regiões têm sido consistentes em demonstrar que a presença de comorbidades é um problema ubíquo na DPOC, estimando-se que mais de 80% dos pacientes tenham pelo menos uma condição crônica associada e que a quantidade média de comorbidades por indivíduo varia de 1,2 - 4,0 (39). A análise de uma grande coorte de pacientes com DPOC mostrou elevada prevalência de hipertensão arterial sistêmica (60,4%), artrite (54,6%), dislipidemia (47,6%), obesidade (40,3%), depressão (20,6%), diabetes (16,3%), câncer (16,5%), doença coronariana (12,7%) e insuficiência cardíaca (12%) (40). Essas comorbidades contribuem para piorar desfechos centrados no paciente, aumentando custos de utilização de saúde e mortalidade (9). Embora o principal fator de risco da DPOC também seja um reconhecido fator de risco para muitas outras doenças não pulmonares, cada vez mais se acredita que os pacientes com DPOC apresentam uma alta carga de comorbidades que podem ocorrer independentemente do tabagismo (39). É sabido, ainda, que a eficiência do sono reduz 1,6% e o tempo total de sono 6

min, bem como o índice de despertares aumenta 0,8, a cada década de envelhecimento após os 40 anos de idade (41). Duas grandes revisões sistemáticas com metanálise confirmaram esse papel do envelhecimento na qualidade do sono, demonstrando uma pequena redução na eficiência do sono a cada 10 anos, sem alterações significativas nos percentuais do estágio 3 do sono NREM e sono REM com o envelhecimento (42, 43). Dessa forma, distúrbios no sono, particularmente entre os idosos, frequentemente são associados com doenças coexistentes (44). Embora a qualidade do sono diminua com o envelhecimento, essa piora não atinge a má qualidade usualmente encontrada em pacientes com distúrbios do sono (45).

Análises multivariadas em estudos comunitários com milhares de pacientes mostram que as queixas de sono são associadas com número aumentado de sintomas respiratórios, incapacidade física, uso de medicações sem prescrição e sedativos, sintomas depressivos e pobre autopercepção de saúde (44, 46). Diversas dessas condições são frequentemente encontradas na DPOC associadas com diferentes desfechos clínicos desfavoráveis (**Quadro 1**) (39) e que poderiam interferir na investigação de fatores associados com má qualidade do sono (44, 46).

Dentre essas diversas comorbidades, a depressão maior usualmente cursa com sono alterado. Embora a maioria desses pacientes queixe-se de insônia, alguns pacientes podem relatar hipersonia (47, 48). Estudos com PSG têm demonstrado distúrbios na arquitetura e continuidade do sono desses pacientes. Disfunção na continuidade do sono refere-se à dificuldade para iniciar ou manter o sono. As alterações na arquitetura do sono compreendem redução no sono de ondas lentas, despertares intermitentes, latência de sono

Quadro 1. Prevalência das principais comorbidades na DPOC e desfechos clínicos associados.

Comorbidade	Prevalência	Associação com desfechos
Doença alérgica	18–42%	Tosse, expectoração, sibilância Utilização de serviços de saúde
Anemia	7–43,9%	Mortalidade Hospitalização, duração da hospitalização e readmissão Dispneia
Cardiovascular	29–70% (geral) 4,7–60% (insuficiência cardíaca) 7,1–31,3% (doença coronariana)	Mortalidade Qualidade de vida Dispneia, capacidade de exercício Hospitalização Custo e utilização de serviços de saúde
Disfunção cognitiva	2–20%	Qualidade de vida Duração de hospitalização
Depressão	16,5–42%	Mortalidade Dispneia, capacidade de exercício Qualidade de vida Risco de hospitalização Risco de exacerbação Atividades da vida diária
Diabetes	10,1–23%	Mortalidade Hospitalização Capacidade de exercício
Refluxo gastroesofágico	37–78%	Qualidade de vida Sintomas de bronquite crônica Custo com serviços de saúde Risco de exacerbação
Câncer de pulmão	3,8–8,0%	Mortalidade Recorrência de malignidade
Síndrome metabólica	21–57%	Outras comorbidades Hospitalização Risco de exacerbação
Obesidade	29,1–43%	Qualidade de vida Dispneia, capacidade de exercício Utilização de serviços de saúde
Osteoporose	21–66%	
Apneia do sono	22,3–51,4%	Mortalidade Risco de exacerbação Custo com serviços de saúde Cardiovasculares

Adaptado da referência (39).

prolongada e latência para o sono REM encurtado (47). Ainda, a qualidade do sono subjetiva avaliada pela *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) mostrou-se reduzida em comparação a indivíduos com outras desordens do sono (49).

2.4 Influência da obesidade sobre a função pulmonar e qualidade do sono

Pacientes com obesidade mórbida (índice de massa corpórea (IMC) > 40 Kg/m²) apresentam frequência respiratória aumentada e redução variável no volume de ar corrente em comparação a indivíduos eutróficos, resultando, em aumento da ventilação-minuto. Esses indivíduos também apresentam variação na complacência pulmonar em relação indireta com o índice de deposição de gordura cintura-quadril. Disso resulta que a obesidade usualmente acarreta um aumento no trabalho ventilatório *per se* (50). O trabalho respiratório aumenta ainda mais no decúbito em virtude da projeção cefálica do diafragma devido à adiposidade central. A demanda do diafragma se torna ainda maior durante o sono REM com a atonia da musculatura acessória respiratória.

Dentre as medidas de volumes pulmonares, a que melhor se correlaciona negativamente com o IMC é o volume de reserva expiratório (VRE). Os fluxos geralmente são normais ou levemente reduzidos, proporcionalmente à redução dos volumes, de tal forma que a relação VEF₁/CVF é usualmente preservada. A eficiência da troca gasosa, estimada pela mensuração da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (D_LCO), é normal e pode estar elevada quando corrigida em relação ao volume alveolar (D_LCO/VA)(50). Não obstante, a obesidade pode acarretar hipoxemia de três formas: 1) através da síndrome de obesidade e hipoventilação (SOH);

2) associada à doença cardíaca congestiva, e; 3) através de redução mecânica da capacidade residual funcional levando ao fechamento precoce das pequenas vias aéreas durante a expiração (desequilíbrio ventilação/perfusão).

Além das alterações respiratórias funcionais, a obesidade também potencialmente influencia negativamente a qualidade do sono. A AOS é a consequência mais prevalente da obesidade. Já tem sido demonstrado que existe uma correlação forte entre as duas entidades e quanto maior o IMC maior a gravidade da AOS. Estudos randomizados também têm demonstrado que a perda de peso está associada com redução na severidade da AOS. Os mecanismos implicados no desenvolvimento de AOS em pacientes obesos são múltiplos, incluindo a compressão direta da via aérea superior (VAS) pela gordura parafaríngea, aumento da colapsibilidade da VAS pela redução do volume pulmonar e consequente diminuição da tração traqueal e, por fim, através do depósito intramuscular de gordura em regiões como a língua (51).

2.5 Medicacões que atuam no sistema nervoso central

Uma significativa proporção das queixas durante o sono são relacionadas com condições psiquiátricas tais como ansiedade e depressão. Os tratamentos medicamentosos dessas condições podem exercer benefícios diretos e indiretos, de tal modo que o uso de antidepressivos para tratar sintomas de insônia *per se* (sem evidência de doença psiquiátrica concomitante) tem se tornado cada vez mais frequente (52). Por outro lado, essas medicações também podem ter efeitos negativos no sono. Praticamente todas as drogas antidepressivas alteram a arquitetura e a qualidade do sono

(52, 53). Diversos sistemas neurotransmissores têm sido implicados na manutenção da vigília, no início e manutenção do sono e na transição de um estágio para outro do sono (especialmente na transição do sono NREM-REM). Considerando que todos os antidepressivos atualmente usados exercem efeitos em um ou mais desses sistemas neurotransmissores, ou relacionado com seu suposto mecanismo de ação ou efeito adverso indesejado, não é surpreendente que as medicações psiquiátricas tenham demonstrado causar efeitos proeminentes e diversos no sono e na vigília. Considerações sobre os perfis farmacológicos das diferentes classes de drogas fornecem as bases para entender seus respectivos efeitos na fisiologia do sono. Um sumário das evidências a respeito de cada classe de drogas é fornecido no **Quadro 2**.

Falando especificamente a respeito dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, esta classe de medicações sabidamente está associada com insônia (54). Entretanto, doses maiores podem causar sonolência diurna (55). Achados polissonográficos têm demonstrado redução na eficiência do sono e no tempo total de sono, aumento no número de despertares e latência do sono em indivíduos saudáveis e naqueles com depressão quando em uso dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (56).

A fluoxetina, representante mais usado da classe, é um potente supressor do sono REM com efeitos de prolongar a latência do sono REM, reduzir a sua duração e densidade (57) com efeitos prolongados devido ao seu longo tempo de meia-vida (58). Aumento no número de despertares e nas mudanças de estágio do sono também foi descrito em pacientes com depressão (59). Uso de fluoxetina em voluntários saudáveis tem demonstrado

redução na eficiência do sono, aumento da latência do sono e latência do sono REM (60).

Quadro 2. Medicações psiquiátricas e efeitos na fisiologia do sono.

Droga	Mecanismos de ação	Efeitos
Antidepressivos		
Tricíclicos sedativos: amitriptilina, doxepina	Antagonista H ₁ , inibição da recaptção da serotonina, inibição da recaptção da noradrenalina, antagonista α ₁ , antagonista M ₁	↓ latência do sono ↑ tempo total de sono ↑ sono de onda lenta Supressão do sono REM
Tricíclicos ativadores: desipramina, protryptilina	Inibição da recaptção da noradrenalina	↑ latência do sono ↑ despertares ↓ tempo total de sono
Trazodona	Inibição dos receptores da serotonina (5-HT _{1A} , 5- HT _{1C} and 5-HT ₂), antagonista H ₁ , antagonista α ₁ , inibição fraca da recaptção da serotonina	↑ tempo total de sono ↑ sono de onda lenta Supressão do sono REM
Fluoxetina (inibidores seletivos da recaptção da serotonina)	Inibição da recaptção da serotonina	↑ latência do sono ↓ continuidade do sono ↑ despertares e despertares após tempo de início do sono (WASO) ↓ tempo total de sono Supressão do sono REM
Bupropiona	Inibição da recaptção da dopamina e noradrenalina	↑ eficiência do sono ↓ latência do REM ↑ tempo de sono REM
Mirtazapina	Antagonista 5-HT ₂ e 5-HT ₃ , antagonista H ₁	↓ latência do sono ↑ tempo total de sono
Antipsicóticos		
Olanzapina	Antagonista 5- HT ₂ antagonista H ₁	↑ continuidade do sono ↑ sono de onda lenta
Quetiapina	Antagonista 5- HT ₂ antagonista H ₁	↑ continuidade do sono ↑ sono de onda lenta ↑ sono estágio 2

Droga	Mecanismos de ação	Efeitos
		↑ qualidade subjetiva do sono
Anticonvulsivantes		
Gabapentina	Modulador do canal de cálcio $\alpha 2$ delta	300&600mg: ↓ despertares, ↑ eficiência do sono, ↓ sono estágio 1; 600mg: ↑ sono de ondas lentas, ↓ despertares e ↓ sono REM
Pregabalina	Modulador do canal de cálcio $\alpha 2$ delta	↑ sono de onda lenta ↑ sono estágio 4 ↓ latência do sono ↓ duração do sono REM ↓ despertares
Tiagabina	Inibidor transmissores GABA (Ácido gama-aminobutírico)	↑ sono de onda lenta ↓ WASO

Adaptado da referência (52).

Diante de todas as evidências acima expostas, percebe-se que a sobreposição de comorbidades, em especial os distúrbios psiquiátricos e seus tratamentos medicamentosos, bem como a magnitude do IMC podem influenciar tanto a severidade das alterações respiratórias funcionais quanto a qualidade do sono. Nesse contexto, um estudo que objetiva primariamente investigar a relação entre a fisiologia pulmonar e a qualidade do sono na DPOC deve necessariamente ajustar as análises levando em consideração esses potenciais confundidores.

3. JUSTIFICATIVA

Como previamente mencionado, sabe-se de longa data que a qualidade do sono é adversamente afetada na DPOC (61). Estudos recentes com medidas subjetivas (questionários específicos para avaliar a qualidade do sono) (6) e objetivas (PSG de noite inteira) (17) corroboraram a presença de qualidade de sono ruim nesses pacientes.

Embora a qualidade do sono tenha demonstrado direta associação com variáveis de limitação ao fluxo expiratório (16) e hiperinsuflação (62) /aprisionamento aéreo (16) em alguns poucos e pequenos estudos incluindo principalmente pacientes com DPOC grave, outros estudos não demonstraram haver relação entre gravidade da alteração do VEF₁ e pior qualidade de sono (7, 29, 63). Ainda, enquanto alguns estudos demonstraram melhora da qualidade do sono e oxigenação noturna em pacientes com DPOC grave após cirurgia redutora de volume pulmonar (33) e terapia broncodilatadora (27, 34), muitos pacientes com DPOC continuam a relatar pobre qualidade de sono subjetiva e fadiga diurna apesar de estarem recebendo terapia direcionada para melhora funcional (62). Pobre qualidade do sono pode contribuir com a DPOC para piora de desfechos clínicos através de diferentes mecanismos (7).

Um melhor entendimento dos fatores contribuintes para a má qualidade do sono na DPOC nos remete a expandir nosso conhecimento sobre a doença e conceber estratégias terapêuticas cada vez mais efetivas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Investigar a relação entre função pulmonar em repouso e qualidade do sono avaliada por polissonografia de noite inteira em pacientes com DPOC, ajustada pela presença de potenciais fatores confundidores.

4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Comparar a qualidade do sono avaliada por PSG de noite inteira entre indivíduos com e sem DPOC;

Em indivíduos com DPOC:

4.2.2. Analisar a relação entre a alteração funcional pulmonar (avaliada por parâmetros de limitação ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar e alteração difusional pulmonar) com parâmetros objetivos de qualidade do sono (eficiência do sono e proporção de sono REM/tempo total de sono), ajustada pela idade, parâmetros polissonográficos (IAH, oxigenação noturna) e IMC;

4.2.3. Ajustar as possíveis associações acima encontradas conforme a presença de comorbidades e uso crônico de medicações com potencial de afetar o sistema nervoso central (SNC).

Em participantes sem DPOC:

4.2.4. Investigar a relação entre parâmetros de função pulmonar e de qualidade do sono, controlada pela idade, variáveis antropométricas e derivadas da PSG.

5. HIPÓTESES

Esta tese trabalha com a hipótese alternativa de que indivíduos com DPOC têm pior qualidade de sono quando comparados a controles sem DPOC, independentemente de fatores extrínsecos (medicações) e intrínsecos (comorbidades) que potencialmente possam interferir nessa relação.

6. IMPLICAÇÕES DO ESTUDO

Uma vez confirmada a hipótese principal, os resultados do estudo poderão indicar qual(is) o(s) parâmetro(s) funcional(ais) em repouso da DPOC esta(ão) independentemente associado(s) com medidas objetivas de qualidade do sono. Além disso, pode servir de base para demonstrar que a magnitude da disfunção pulmonar característica da DPOC representaria associação independente com a qualidade do sono. Pacientes com acentuada alteração desses marcadores poderiam ser ativamente questionados e investigados quanto à presença de distúrbio do sono. Por fim, estratégias que levem a melhora desse(s) parâmetro(s) poderia(m) contribuir para melhora dos desfechos clínicos relacionados à qualidade do sono.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117: 48S-53S.
2. Ding B, Small M, Bergström G, Holmgren U. A cross-sectional survey of night-time symptoms and impact of sleep disturbance on symptoms and health status in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 589-599.
3. Kinsman RA, Yaroush RA, Fernandez E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 1983; 83: 755-761.
4. Kent BD, McNicholas WT, Verbraecken J. Disturbed sleep and COPD outcomes: cart meets horse. *Sleep Med* 2012; 13: 453-454.
5. Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 6: 1-12.
6. Chang CH, Chuang LP, Lin SW, Lee CS, Tsai YH, Wei YF, Cheng SL, Hsu JY, Kuo PH, Yu CJ, Chen NH. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 118.
7. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, Katz PP. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med* 2012; 13: 476-483.
8. O'Donnell DE, Webb KA, Harle I, Neder JA. Pharmacological management of breathlessness in COPD: recent advances and hopes for the future. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 823-834.
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology* 2017; 22: 575-601.
10. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-1372.
11. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA, Group BCR. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752-763.
12. van den Boom G, Rutten-van Mölken MP, Folgering H, van Weel C, van Schayck CP. The economic effects of screening for obstructive airway disease: an economic analysis of the DIMCA program. *Prev Med* 2000; 30: 302-308.
13. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG, Team P. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
14. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986; 41: 846-854.
15. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 429-433.
16. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Permut I, D'Alonzo GE, Gaughan JP, Sternberg AL, Ciccolella D, Criner GJ. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. *COPD* 2011; 8: 182-188.
17. Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2011; 12: 367-372.

18. Nunes DM, Mota RM, de Pontes Neto OL, Pereira ED, de Bruin VM, de Bruin PF. Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2009; 187: 159-163.
19. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, Collins ER, Rochford SE, McEvoy RD, investigators AtoNViCAL. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003; 21: 977-984.
20. Krachman S, Minai OA, Scharf SM. Sleep abnormalities and treatment in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 536-542.
21. Luo YM, He BT, Wu YX, Yuan H, Xu J, Moxham J, Polkey M. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 227-229.
22. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 367-372.
23. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 125-130.
24. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-764.
25. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 878.
26. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009; 64: 133-138.
27. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, Koker P, Souhrada JF. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115: 1338-1345.
28. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 692-700.
29. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E, Study SHH. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
30. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-86.
31. Radwan L, Maszczyk Z, Kozirowski A, Koziej M, Cieslicki J, Sliwinski P, Zielinski J. Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with the overlap syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 542-545.
32. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 115-125.
33. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, Criner GJ, Group NETTR. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005; 128: 3221-3228.
34. Magnussen H, Arzt M, Andreas S, Plate T, Ribera A, Seoane B, Watz H, Kirsten AM. Acclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. *Eur Respir J* 2017; 49.
35. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, Elliott M, Gonzalez-Bermejo J, Hart N, Lujan M, Nasilowski J, Nava S, Pepin JL, Pisani L, Storre JH, Wijkstra P, Tonia T, Boyd J, Scala R, Windisch W. European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 2019.

36. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N, Rehabilitation and Chronic Care Study Group IaAHPA. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538.
37. Bhatt SP, Peterson MW, Wilson JS, Durairaj L. Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 581-589.
38. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-542.
39. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 575-591.
40. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 26.
41. Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB, Shahar E, Bootzin RR, Rosenberg CE, O'Connor G, Nieto FJ. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004; 27: 293-298.
42. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
43. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 533-543.
44. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995; 18: 425-432.
45. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991; 14: 331-338.
46. Maggi S, Langlois JA, Minicuci N, Grigoletto F, Pavan M, Foley DJ, Enzi G. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 161-168.
47. Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 2001; 14: 19-28.
48. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 242-252.
49. Nowell PD, Buysse DJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety* 2001; 14: 7-18.
50. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012; 17: 43-49.
51. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health* 2017; 3: 383-388.
52. DeMartinis NA, Winokur A. Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 17-29.
53. Santos Moraes WA, Burke PR, Coutinho PL, Guilleminault C, Bittencourt AG, Tufik S, Poyares D. Sedative antidepressants and insomnia. *Braz J Psychiatry* 2011; 33: 91-95.
54. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 533-559.
55. Beasley CM, Saylor ME, Weiss AM, Potvin JH. Fluoxetine: activating and sedating effects at multiple fixed doses. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 328-333.

56. Oberndorfer S, Saletu-Zyhlarz G, Saletu B. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on objective and subjective sleep quality. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 69-81.
57. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Albala BJ, McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 3-14.
58. Drago A. SSRIs impact on sleep architecture: Guidelines for clinician use. - PsycNET. *Clinical Neuropsychiatry* 2019; 5: 115-131.
59. Kerkhofs M, Rielaert C, de Maertelaer V, Linkowski P, Czarka M, Mendlewicz J. Fluoxetine in major depression: efficacy, safety and effects on sleep polygraphic variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 253-260.
60. Vasar V, Appelberg B, Rimón R, Selvaratnam J. The effect of fluoxetine on sleep: a longitudinal, double-blind polysomnographic study of healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 203-206.
61. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-546.
62. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009; 6: 441-445.
63. Donovan LM, Rise PJ, Carson SS, Feemster LC, Griffith MF, Kapur VK, Krishnan JA, Lindenauer PK, Mularski RA, Naureckas ET, Palen BN, Parsons EC, Spece LJ, Vitiello MV, Au DH, Investigators C. Sleep Disturbance in Smokers with Preserved Pulmonary Function and with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1836-1843.

Supplementary file

Table S1. Univariate linear regression analyzes to predict polysomnographic-derived parameters of sleep quality in COPD patients.

Variables	Sleep efficiency (%)		REM (% of total sleep)	
	Unstandardized Coefficient (95% CI)	p	Unstandardized Coefficient (95% CI)	p
Age (Years)	-0.530 (-0.741 to -0.318)	<0.001	-0.119 (-0.227 to -0.012)	0.030
BMI (Kg/m ²)	-0.118 (-0.414 to 0.179)	0.434	-0.129 (-0.271 to 0.013)	0.074
Polysomnography				
Apnea-Hypopnea Index (n ^o /h)	-0.098 (-0.185 to -0.011)	0.027	-0.036 (-0.078 to 0.006)	0.096
SpO ₂ baseline (%)	0.042 (-0.854 to 0.938)	0.927	0.467 (0.036 to 0.897)	0.034
SpO ₂ nadir (%)	-0.088 (-0.445 to 0.270)	0.629	0.148 (-0.024 to 0.321)	0.091
SpO ₂ below 90% (% total sleep)	-0.020 (-0.097 to 0.056)	0.600	-0.056 (-0.092 to -0.020)	0.003
Lung function test				
FEV ₁ post SABA (% predicted)	0.082 (-0.043 to 0.208)	0.196	0.040 (-0.020 to 0.101)	0.191
FEV ₁ / FVC post SABA	29.956 (6.625 to 53.287)	0.012	6.355 (-5.046 to 17.756)	0.273

TLC (% predicted)	-0.059 (-0.217 to 0.099)	0.464	0.040 (-0.036 to 0.116)	0.301
IC (%predicted)	0.112 (0.006 to 0.219)	0.038	0.037 (-0.015 to 0.088)	0.163
FRC (% predicted)	-0.62 (-0.121 to -0.003)	0.040	-0.021 (-0.050 to 0.007)	0.141
RV (% predicted)	-0.013 (-0.073 to 0.047)	0.663	0.002 (-0.027 to 0.031)	0.884
RV/TLC	-25.918 (-50.080 to -1.756)	0.036	-9.845 (-21.540 to 1.849)	0.098
IC/TLC	29.016 (4.443 to 54.590)	0.026	7.897 (-4.539 to 20.333)	0.212
DLco (% predicted)	0.083 (-0.035 to 0.201)	0.166	0.097 (-0.042 to 0.152)	0.001

Abbreviations: REM= rapid eye movements sleep stage; SpO₂= oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; BMI= body mass index; FEV₁= forced expiratory volume in one second; SABA= short-acting β_2 -agonist (salbutamol); FVC= forced vital capacity; TLC= total lung capacity; IC= inspiratory capacity; FRC= functional residual capacity; RV= residual volume; DLCO= lung diffusing capacity for carbon monoxide.

Definition of colors: red (p<0.05) and blue (p<0.10) variables initially considered to be entered in multivariate linear regression analyses.

9. CONCLUSÕES

9.1 Pacientes com DPOC apresentam pior qualidade do sono comparados a indivíduos controles sem DPOC. Especificamente, apresentaram tendência a pior eficiência do sono e significativa menor duração de sono REM em relação ao tempo total de sono, além de pior oxigenação basal e durante o sono.

9.2 A relação VEF_1/CVF (um parâmetro de limitação ao fluxo aéreo) foi a única entre as variáveis funcionais pulmonares e derivadas da polissonografia independentemente associada com a eficiência do sono em pacientes com DPOC; mesmo ajustada para a presença de comorbidades e medicações crônicas associadas.

9.3 A capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono apresentou associação com duração do sono REM expresso relativo ao tempo total de sono em pacientes com DPOC, independentemente de outras variáveis (funcionais, polissonográficas, comorbidades e medicações) consideradas no modelo estatístico.

9.4 Não há relação independente entre parâmetros de função pulmonar e qualidade do sono (derivadas da PSG) em indivíduos sem DPOC.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma significativa parcela de pacientes com DPOC refere qualidade do sono prejudicada, a qual está associada com importantes desfechos clínicos centrados no paciente tais como qualidade de vida (1, 2) e sobrevida (3).

Embora os indivíduos com DPOC apresentem diversos mecanismos potenciais, os principais fatores implicados nessa perturbação já descrita há muitos anos (4) ainda permanecem não totalmente esclarecidos. As alterações fisiopatológicas pulmonares típicas da DPOC causam sintomas diurnos e intolerância ao exercício (5), representando potencial mecanismo para também influenciar negativamente o desempenho do sono (6).

Apesar de um crescente número de estudos investigando a qualidade do sono na DPOC, ainda são restritos em número e tamanho amostral (variando de 25-30 pacientes) os estudos que investigaram simultaneamente a qualidade do sono de forma objetiva com PSG de noite inteira e associaram com parâmetros de função pulmonar (7, 8), sendo que um deles somente estudou indivíduos com sobreposição de OSA (7). Esse último estudo ajustou as análises multivariadas considerando diversos outros fatores tais como antropométrico (IMC), fisiopatológicos (IAH, nadir da SpO₂ noturna), medicações inalatórias e comorbidades cardiovasculares, restando somente significativamente associado com a eficiência do sono um índice de hiperinsuflação pulmonar (capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total). Esse estudo, entretanto, tem amostra pequena (n=30) para permitir o ajuste confiável do modelo linear multivariado considerando a quantidade de variáveis independentes incluídas. Ainda, os dois estudos não descrevem se havia

queixa de sintomas noturnos nem a origem dos pacientes incluídos, o que diminui sua validade externa.

Como recentemente descrito em um cenário de vida real, é frequente a queixa de sintomas noturnos pelos pacientes com DPOC (78%), havendo boa concordância entre a queixa do paciente e a percepção pelos seus médicos assistentes (9). Pelo que nos consta, o presente estudo parece ser o primeiro investigando a relação das alterações funcionais da DPOC com parâmetros objetivos de qualidade sono em pacientes com real indicação clínica para realização de PSG, ajustando-se para potenciais confundidores, e incluindo uma amostra adequada para avaliar, pelo menos, 5 variáveis independentes. Nesse contexto, alguns dos principais achados já previamente descritos foram novamente reproduzidos: 1) parâmetros de limitação ao fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar foram os parâmetros funcionais inicialmente associados com eficiência do sono; e 2) parâmetros de oxigenação noturna não tiveram associação com essa variável objetiva de avaliação da qualidade do sono (10, 11).

Em relação à porcentagem de sono REM/tempo do total de sono, destaca-se a associação com parâmetros de oxigenação noturna e eficiência da troca gasosa (DLCO). Quando ajustado por potenciais confundidores, permanecem nos modelos estatísticos multivariados um índice de limitação ao fluxo aéreo (FEV_1/FVC) independentemente associado com eficiência do sono e DLCO com proporção de sono REM. Não obstante, os coeficientes de determinação dos modelos finais calculados foram de pequena magnitude (Tabela 3 na página 40), explicando em torno de 15 a 6% dos respectivos desfechos.

Diante disso, embora a função pulmonar despontou como importante fator associado com a qualidade do sono em pacientes com DPOC, fica evidente que outros fatores não estudados no presente estudo exercem efeito significativo nessas relações. Nesse contexto, a carga de sintomas respiratórios e a possível interferência no sono (12) não foi abordada no presente estudo.

Considerando que reabilitação pulmonar em nada melhora a função pulmonar de pacientes com DPOC, presumimos que o efeito benéfico dessa estratégia sobre a qualidade de sono seja secundário à melhora dos sintomas respiratórios e comorbidades associadas (13, 14).

Outra limitação do estudo é o fato de ser um estudo retrospectivo, possibilitando que existam vieses inerentes a esta metodologia de estudo. Além disso, como foi uma amostra transversal, não é possível inferir relação de causalidade entre as relações observadas.

Num ambiente de multi-comorbidades e polifarmácia, a avaliação integral do paciente almejando maximizar a terapia para alívio da disfunção pulmonar e manejar ativa e efetivamente as comorbidades e a carga de sintomas parece representar a abordagem terapêutica ideal para tratar a prejudicada qualidade do sono em pacientes com DPOC. Futuros estudos clínicos ou observacionais investigando intervenções que melhoram os sintomas, função pulmonar e/ou comorbidades na DPOC podem fornecer informações úteis ao correlacionar esses efeitos com melhora na qualidade do sono.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Nunes DM, Mota RM, de Pontes Neto OL, Pereira ED, de Bruin VM, de Bruin PF. Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2009; 187: 159-163.
2. Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 6: 1-12.
3. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, Katz PP. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med* 2012; 13: 476-483.
4. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-546.
5. O'Donnell DE, Webb KA, Harle I, Neder JA. Pharmacological management of breathlessness in COPD: recent advances and hopes for the future. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 823-834.
6. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117: 48S-53S.
7. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009; 6: 441-445.
8. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Permut I, D'Alonzo GE, Gaughan JP, Sternberg AL, Ciccolella D, Criner GJ. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. *COPD* 2011; 8: 182-188.
9. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 595-603.
10. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 206-210.
11. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009; 64: 133-138.
12. Chang CH, Chuang LP, Lin SW, Lee CS, Tsai YH, Wei YF, Cheng SL, Hsu JY, Kuo PH, Yu CJ, Chen NH. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 118.
13. Soler X, Diaz-Piedra C, Ries AL. Pulmonary rehabilitation improves sleep quality in chronic lung disease. *COPD* 2013; 10: 156-163.
14. Lan CC, Huang HC, Yang MC, Lee CH, Huang CY, Wu YK. Pulmonary rehabilitation improves subjective sleep quality in COPD. *Respir Care* 2014; 59: 1569-1576.

12. ANEXOS

12.1 Carta de aprovação do Comitê de Ética

(Queen's University/Kingston/Ontario/Canada)



QUEEN'S UNIVERSITY HEALTH SCIENCES & AFFILIATED TEACHING HOSPITALS RESEARCH ETHICS BOARD (HSREB)

HSREB Initial Ethics Clearance

April 13, 2017

Dr. Jose Neder Serafini
Department of Medicine
Respiratory Division
Richardson House
102 Stuart Street

ROMEO/TRAQ: #6020749

Department Code: DMED-2027-17

Study Title: Bridging the gap between pulmonary function and sleep assessments in patients with COPD: Does lung hyperinflation predict poor sleep quality?

Review Type: Delegated

Date Ethics Clearance Issued: April 13, 2017

Ethics Clearance Expiry Date: April 13, 2018

Dear Dr. Neder Serafini,

The Queen's University Health Sciences & Affiliated Teaching Hospitals Research Ethics Board (HSREB) has reviewed the application and granted ethics clearance for the documents listed below. Ethics clearance is granted until the expiration date noted above.

- Protocol – 7-April-2017
- Data Collection Sheet – 7-April-2017

Amendments: No deviations from, or changes to the protocol should be initiated without prior written clearance of an appropriate amendment from the HSREB, except when necessary to eliminate immediate hazard(s) to study participants or when the change(s) involves only administrative or logistical aspects of the trial.

Renewals: Prior to the expiration of your ethics clearance you will be reminded to submit your renewal report through ROMEO. Any lapses in ethical clearance will be documented on the renewal form.

Completion/Termination: The HSREB must be notified of the completion or termination of this study through the completion of a renewal report in ROMEO.

Reporting of Serious Adverse Events: Any unexpected serious adverse event occurring locally must be reported within 2 working days or earlier if required by the study sponsor. All other serious adverse events must be reported within 15 days after becoming aware of the information.

Reporting of Complaints: Any complaints made by participants or persons acting on behalf of participants must be reported to the Research Ethics Board within 7 days of becoming aware of the complaint. Note: All documents supplied to participants must have the contact information for the Research Ethics Board. Investigators please note that if your trial is registered by the sponsor, you must take responsibility to ensure that the registration information is accurate and complete.

Yours sincerely,

Albert Z. Clark

Chair, Health Sciences Research Ethics Board

The HSREB operates in compliance with, and is constituted in accordance with, the requirements of the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans (TCPS 2); the International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Consolidated Guideline (ICH GCP); Part C, Division 5 of the Food and Drug Regulations; Part 4 of the Natural Health Products Regulations; Part 3 of the Medical Devices Regulations, Canadian General Standards Board, and the provisions of the Ontario Personal Health Information Protection Act (PHIPA 2004) and its applicable regulations. The HSREB is qualified through the CTO REB Qualification Program and is registered with the U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) Office for Human Research Protection (OHRP). Federalwide Assurance Number: FWA#:00004184, IRB#:00001173

HSREB members involved in the research project do not participate in the review, discussion or decision.

12.1. Escala de Sonolência de Epworth

Epworth Sleepiness Scale

Name: _____ Today's date: _____

Your age (Yrs): _____ Your sex (Male = M, Female = F): _____

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired?

This refers to your usual way of life in recent times.

Even if you haven't done some of these things recently try to work out how they would have affected you.

Use the following scale to choose the **most appropriate number** for each situation:

- 0 = would **never** doze
- 1 = **slight chance** of dozing
- 2 = **moderate chance** of dozing
- 3 = **high chance** of dozing

It is important that you answer each question as best you can.

Situation	Chance of Dozing (0-3)
Sitting and reading _____	_____
Watching TV _____	_____
Sitting, inactive in a public place (e.g. a theatre or a meeting) _____	_____
As a passenger in a car for an hour without a break _____	_____
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit _____	_____
Sitting and talking to someone _____	_____
Sitting quietly after a lunch without alcohol _____	_____
In a car, while stopped for a few minutes in the traffic _____	_____

THANK YOU FOR YOUR COOPERATION

© M.W. Johns 1990-97

13. APÊNDICES

13.1. Trabalho apresentado no Congresso internacional da *European Respiratory Society*



ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2017
MILAN italy, 9-13 september

04.01 - Clinical Respiratory Physiology, Exercise and Functional Imaging

5204 Lung hyperinflation is related to poor sleep quality in patients with COPD

Lung function testing, Sleep studies, Apnoea / Hypopnea

R. Diniz Marques^{1*}, D. Berton¹, N. Domnik², H. Driver², A. Elbehairy², S. Fagondes³, M. Fitzpatrick², D. O'Donnell², J. Neder²

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Queen's University - Porto Alegre (Brazil), ²Queen's University - Kingston (Canada), ³Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (Brazil)

Background: Poor sleep quality as assessed by overnight polysomnography (i.e., low sleep efficiency and/or low % rapid-eye movement (REM) sleep) is frequently reported in COPD. More symptomatic patients tend to present with worst sleep quality (*Scharf et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;6:1–12*). Considering the close association between symptom burden and lung hyperinflation in COPD (*O'Donnell DE et al, Expert Rev Respir Med. 2016;10:823-34*), we hypothesized that hyperinflation would be negatively related to sleep quality in these patients. **Methods:** We retrospectively assessed 182 patients ($FEV_1=69\pm 20\%$ predicted, GOLD stages I to IV) who performed spirometry, body plethysmography and overnight polysomnography. **Results:** Sleep efficiency ($68\pm 16\%$) and % REM ($14\pm 8\%$) were reduced compared to historical controls. In a multiple regression analysis, inspiratory capacity/total lung capacity (IC/TLC) ratio, apnea-hypopnea index (AHI) and sleep SpO_2 nadir - but not FEV_1 or body mass index - remained as independent predictors of poor sleep efficiency ($p<0.01$). IC/TLC (in addition to AHI and % of sleep time with $SpO_2<90\%$) predicted % REM ($p<0.01$). In fact, subjects with worst sleep quality (i.e., low sleep efficiency ($<85\%$) plus low % REM ($<20\%$)) ($n=122$) showed lower IC/TLC but similar FEV_1 (%

predicted) than their counterparts with better sleep quality (0.40 ± 0.09 vs 0.44 ± 0.09 ; $p < 0.05$). **Conclusion:** Lung hyperinflation is associated with poor sleep quality regardless the severity of airflow obstruction in patients with COPD. Decreasing overnight lung volumes might prove therapeutically useful to improve sleep quality in these patients.

13.2 Projeto de pesquisa aprovado no Comitê de Ética

BRIDGING THE GAP BETWEEN PULMONARY FUNCTION AND SLEEP ASSESSMENTS IN PATIENTS WITH COPD: DOES LUNG HYPERINFLATION PREDICT POOR SLEEP QUALITY?

1. BACKGROUND

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can potentiate the physiological effects of sleep on breathing, exacerbating changes in central respiratory control, airways resistance, and muscular contractility.¹ In accordance, patients with COPD frequently report impaired sleep,^{2,3,4,5} which was previously ranked as the third most troublesome disturbance after dyspnea and fatigue,³ and morning was reported as the worst time of the day.⁶ This reported poor sleep quality has been confirmed by overnight polysomnography showing low sleep efficiency^{7,8} and disturbed sleep architecture (15 ± 14 arousal/hour).⁴ Moreover, COPD patients often report difficulty to initiate and maintain sleep,^{9,10,11,12} as well as excessive daytime sleepiness.^{7,9}

The observed worst sleep quality is correlated to daytime symptom burden,¹³ which, in turn, is related with pulmonary function.¹⁴ We, therefore, hypothesize that respiratory function would negatively impact sleep quality in these patients. In fact, sleep quality was previously described as associated with measurements of respiratory mechanics and function but not with measurements of daytime or nocturnal oxygenation.¹⁵ In addition, increased lung hyperinflation was associated with worse sleep efficiency in patients with overlap syndrome (COPD plus obstructive sleep apnea; OSA) independently of apnea/hypopnea index (AHI) and nocturnal hypoxemia (**Figure**),¹⁶ although mean arterial blood saturation was lower and time spent in desaturation was longer in overlap syndrome compared to isolated OSA.¹⁷ Interestingly, improved sleep quality and nocturnal oxygenation was observed in patients with severe emphysema after lung volume reduction surgery.¹⁸

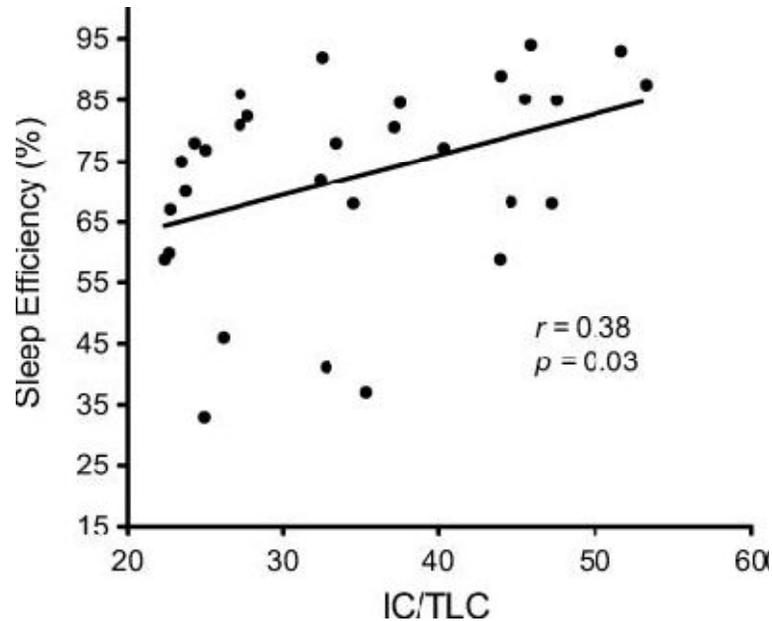


Figure. Correlation between sleep efficiency and an index of hyperinflation (inspiratory capacity/total lung capacity; IC/TLC) in COPD with co-existent obstructive sleep apnea.¹⁶ Higher IC/TLC means less lung hyperinflation.

At last, body mass index (BMI) can reduce pulmonary function^{19,20,21} as well as the prevalence and severity of OSA,²² with negative impact on sleep variables. Detecting an independent association among respiratory functional parameters and sleep quality regardless the influence of other factors has important clinical implications since there are current available options to improve lung function in COPD that may potentially bring associated positive impact on sleep quality as well as night and early morning symptoms. **Owing to the lack of previous investigations systematically investigating the relationship of lung function adjusted to body weight and sleep breathe related disorders with sleep quality in COPD, we intend to address this issue in a population-based study involving a large sample evaluated at the institutional Pulmonary Function Test (PFT) and Sleep Laboratories.**

2. STUDY RELEVANCE

Results from this study may help identifying key physiological marks of COPD related to poor sleep quality, night and early morning related symptoms. This

will stage the scene for prospective studies aimed to improve such physiological abnormalities in order to positively impact on sleep-related outcomes.

3. OBJECTIVE

We aim to investigate the relationship of resting functional parameters with sleep quality in patients with COPD taking into account the potential modulating influence of obesity and obstructive sleep apnea.

4. METHODS

Study design

A cross-sectional study with retrospective data collection. Using specific searchable criteria (**Table 1**), all consecutive subjects with spirometry, whole body plethysmography and overnight polysomnography measurements performed at Queen's Affiliated Teaching Hospital's Clinical Laboratories (Kingston General Hospital and Hotel Dieu Hospital) will be reviewed (2008-2016).

Table 1. Main selection criteria

<p>ALL PARTICIPANTS</p> <p>Age \geq 40 yrs</p> <p>Performed Spirometry: YES</p> <p>Performed Plethysmography: YES</p> <p>Performed diagnostic overnight polysomnography: YES</p> <p>List only: last tests (thus, only 1 entry by subject)</p> <p>COPD</p> <p>Forced expiratory volume in one-second (FEV₁)/ forced vital capacity (FVC) post bronchodilator (salbutamol 400μ) <0.70: YES</p> <p>CONTROLS</p> <p>Forced expiratory volume in one-second (FEV₁)/ forced vital capacity (FVC) post bronchodilator (salbutamol 400μ)<0.70: NO</p>

Subject's name will never be available in the recorded data. After data recovery from the Pulmonary Function Test Laboratory and Sleep

Laboratory remote server by the investigators, the subjects will be consecutively numbered (e.g., first patient ever assessed will be "case 1", second patient will be "case 2" and so on; same procedure for the non-COPD controls). Thus, the data will never be in an identifiable form. Pertinent clinical data (main diagnosis hypothesis, reason for testing, Medical Research Council dyspnea score, co-morbidities, medications) will be obtained from the test requisitions and additional pulmonary lung function and sleep related parameters (**Table 2**) will be obtained from the respective reports. Thus, no contact will ever be established with the participants and/or the recorded information will be merged with other source of data or health records.

Study population

All consecutive subjects aged 40 or older that performed spirometry, lung volume measurements by plethysmography and diagnostic overnight polysomnography from January 2008 to December 2016 at the Kingston General Hospital and Hotel Dieu Hospital Pulmonary Function Test laboratory/Sleep Laboratory. In case of sequential measurements, the last assessment will be recorded for analysis. Subjects will be unnamed and identified by sequential numbers.

Data that will be collected

Pertinent clinical data (main diagnosis hypothesis, reason for testing and Medical Research Council dyspnea score (MRC)²³ and regular used medication) as well as additional anthropometric, physiological and sleep related information will be obtained from the test requisition and respective reports (**Table 2**).

Data and statistical analysis

Values will be reported as mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise specified (IBM[®] SPSS[®] Statistics version 24). Subjects with and without COPD will be contrasted by non-paired t or a χ^2 test for differences in proportions. Univariate and multivariate (backward method) linear regression analyses will evaluate the discriminative value of lung functional variables (FEV₁, IC/TLC) to predict sleep quality (sleep efficiency and % rapid-eye movement (REM) sleep

Table 2. Clinical, functional and sleep-related parameters planned to be collected.

Data collection
Reason for testing/diagnosis
Medications in use
Dyspnea score
Comorbidities
Age
Weight
Height
Gender
Forced expiratory volume in one-second (FEV ₁)
Forced vital capacity (FVC)
Vital capacity (VC)
Inspiratory capacity (IC)
Total lung capacity (TLC)
Residual volume (RV)
Functional residual capacity (FRC)
Lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)
Alveolar volume (VA)
Epworth sleepiness scale
Sleep efficiency (total sleep time/total recorded time)
% rapid-eye movement (REM) sleep/total sleep time
Apnea-hypopnea index (AHI)
Number of central apnea events
REM related sleep disorders/hour
Arousals/hour
Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry (SpO ₂) nadir during sleep
Average baseline SpO ₂ in bed before sleep
% of sleep time with SpO ₂ <90%
Transcutaneous carbon dioxide partial pressure

/total sleep time) adjusted to BMI, AHI and parameters of nocturnal desaturation in each group (COPD and controls)

A recent preliminary evaluation (January 2017) estimated that more than 200 COPD patients had performed these measurements (Pulmonary Function Test Laboratory and overnight polysomnography) at Queen's Affiliated Teaching Hospital's Clinical Laboratories (directed by the principal investigators of the current proposal) in the above-mentioned period. This number is far more than necessary (estimated minimum required sample size=134) to detect an association among a linear dependent variable (sleep efficiency or % REM sleep/total sleep time) and 5 independent predictor (FEV₁, IC/TLC, AHI, BMI and % of sleep time with SpO₂<90%) considering a probability level of 0.05, a desired statistical power level of 0.8 and an expected small to medium effect size (f^2) of 0.1.²⁴

5. RESEARCH TEAM

The applicants direct the institutional pulmonary function test and sleep laboratories. They will be in charge to search the data as outlined above.

6. EXPECTATIONS

This study will be the first to investigate in a large clinical derived the association between the traditional indexes of functional impairment in COPD (expiratory airflow obstruction and/or lung hyperinflation) with parameters of sleep quality adjusted to potential confounders, namely BMI, AHI and nocturnal desaturation.

We expect to answer the following questions:

- 1) Is respiratory functional impairment related to sleep quality regardless the presence and severity of OSA and obesity in COPD?
- 2) If so, what is the best functional parameter to predict sleep quality?

Answering these questions would allow us to establish an independent connection between respiratory functional impairment with poor sleep quality in COPD. Future perspectives will be opened to investigate whether therapeutic interventions aiming to improve respiratory function in these patients can ameliorate sleep quality and health status.

Results will also be submitted for presentation in international congress and consideration of publication in peer-reviewed journals.

References

- ¹ McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000 Feb;117(2 Suppl):48S-53S.
- ² Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest*. 1987; 91: 540–546.
- ³ Kinsman RA, Yaroush RA, Fernandez E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest*. 1983; 83: 755–761.
- ⁴ Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41(11):846-54.
- ⁵ Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep* 2003; 26:318–323.
- ⁶ Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-72.
- ⁷ Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2011;12:367–72.
- ⁸ Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Permut I, D'Alonzo GE, Gaughan JP, Sternberg AL, Ciccolella D, Criner GJ. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. *COPD*. 2011;8(3):182-8.
- ⁹ Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Flick MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1979; 66:573–579.
- ¹⁰ Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986; 41:846–854.
- ¹¹ Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 206–210.
- ¹² Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep* 2003; 26:318–323.
- ¹³ Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;6:1-12.
- ¹⁴ O'Donnell DE, Webb KA, Harle I, Neder JA. Pharmacological management of breathlessness in COPD: recent advances and hopes for the future. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(7):823-34.
- ¹⁵ Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Permut I, D'Alonzo GE, Gaughan JP, Sternberg AL, Ciccolella D, Criner GJ. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. *COPD*. 2011;8(3):182-8.
- ¹⁶ Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD*. 2009;6(6):441-5.

-
- ¹⁷ Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72(2):142-9.
- ¹⁸ Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, Criner GJ; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest*. 2005;128(5):3221-8.
- ¹⁹ Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3):501-6.
- ²⁰ Jenkins SC, Moxham J. The effects of mild obesity on lung function. *Respir Med* 1991; 85: 309–311.
- ²¹ Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130(3):827-33.
- ²² Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *J Am Med Assoc* 2003; 289(17):2230–2237.
- ²³ Fletcher, C. M. "Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score)." *Bmj* 2.2 (1960): 1665.
- ²⁴ Soper, D.S. (2017). A-priori Sample Size Calculator for Multiple Regression [Software]. Available from <http://www.danielsoper.com/statcalc>

13.3 Tabela mostrando os resultados das análises univariadas entre parâmetros de qualidade do sono e comorbidades prevalentes (>5%) e medicações em uso pelos pacientes com DPOC.

	Sleep efficiency (%)		REM (% of total sleep)	
	Unstandardized Coefficient	p	Unstandardized Coefficient	p
Comorbidity				
Hypertension	-2,54	0.32	-2.27	0.07
GERD	5.36	0.06	2,09	0.13
Depression	7.70*	<0.01	-4.24*	<0.01
Diabetes mellitus	0.24	0.94	-2.54	0.08
Coronary artery disease	-4.32	0.24	0.02	0.99
Chronic pain	0.76	0.85	-2.23	0.27
Cancer	-6.46	0.09	0.15	0.94
Osteoarthritis	5.61	0.26	-0.82	0.73
Heart failure	-2.34	0.66	-0.35	0.89
Hypothyroidism	6.95	0.22	4.64	0.09
Medication				
Inhaled				
LABA	0.99	0.71	1.50	0.24

ICS	0.34	0.89	0.97	0.43
SABA	-1.70	0.52	-0.89	0.49
LAMA	-4.27	0.11	-1.65	0.19
SAMA	-2.35	0.54	2.51	0.18
Psychotropic				
Serotonin reuptake inhibitors	7.25*	0.02	-4.19*	<0.01
Benzodiazepines	4.10	0.29	-4.84*	<0.01
Antipsychotics	6.50	0.19	-7.51*	<0.01
Other hypnotics (trazodone, zolpidem)	3.68	0.48	-6.27*	<0.01
Opioids	2.62	0.12	-5.34	0.04
Tricyclic antidepressants	-0.78	0.99	-2.16	0.47

Definition of colors: red ($p < 0.05$) and blue ($p < 0.10$) variables initially considered to be entered in multivariate linear regression analyses.

13.4 Demais produções bibliográficas relacionadas ao período de doutorado

13.4.1 Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-heart failure coexistence.

Plachi F¹, Balzan FM¹, Sanseverino RA¹, PalombiniDV¹, **Marques RD¹**, Clausell NO¹, Knorst MM¹, **Neder JA²**, Berton DC¹.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Queen's University & Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada.

Prim Health Care Res Dev. 2018;19 (6): 570-574.

Abstract

Aim: To investigate if cardiac/pulmonary functional tests and variables obtained from clinical practice (body mass index, dyspnea, functional class, clinical judgment of disability to perform an exercise test and previous hospitalization rate) are related to mortality in patients with overlap chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). **BACKGROUND:** Although the coexistence of COPD and CHF has been growingly reported, description of survival predictors considering the presence of both conditions is still scarce. **METHODS:** Using a cohort design, outpatients with the previous diagnosis of COPD and/or CHF that performed both spirometry and echocardiography in the same year were followed-up during a mean of 20.9±8.5 months. **Findings** Of the 550 patients initially evaluated, 301 had both spirometry and echocardiography: 160 (53%) with COPD on isolation; 100 (33%) with CHF on isolation; and 41 (14%) with overlap. All groups presented similar mortality: COPD 17/160 (11%); CHF 12/100 (12%); and overlap 7/41 (17%) (P=0.73). In the overlap group (n=41), inability to exercise and hospitalization rate were the unique parameters associated with higher mortality (seven events) in univariate analyses. In conclusion, inability to exercise and hospitalization rate emerged as the unique parameters associated with mortality in our sample.

KEYWORDS: chronic obstructive pulmonary disease; exercise; heart failure; hospitalization; survival

PMID: 29463343

DOI: [10.1017/S1463423618000117](https://doi.org/10.1017/S1463423618000117)

Research

Cite this article: Plachi F, Balzan FM, Sanseverino RA, Palombini DV, Marques RD, Clausell NO, Knorst MM, Neder JA, Berton DC. (2018) Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–heart failure coexistence. *Primary Health Care Research & Development* page 1 of 5. doi: 10.1017/S1463423618000117

Received: 17 October 2017

Revised: 11 January 2018

Accepted: 17 January 2018

Key words:

chronic obstructive pulmonary disease; heart failure; hospitalization; exercise; survival

Author for correspondence:

Daniilo C. Berton, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2050, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil. E-mail: dberton@hcpa.edu.br

Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–heart failure coexistence

Franciele Plachi¹, Fernanda M. Balzan¹, Renata A. Sanseverino¹,
Dora V. Palombini¹, Renata D. Marques^{1,2}, Nadine O. Clausell¹,
Marli M. Knorst¹, J. Alberto Neder² and Daniilo C. Berton^{1,2}

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil and ²Queen's University & Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada

Abstract

Aim: To investigate if cardiac/pulmonary functional tests and variables obtained from clinical practice (body mass index, dyspnea, functional class, clinical judgment of disability to perform an exercise test and previous hospitalization rate) are related to mortality in patients with overlap chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). **Background:** Although the coexistence of COPD and CHF has been growingly reported, description of survival predictors considering the presence of both conditions is still scarce. **Methods:** Using a cohort design, outpatients with the previous diagnosis of COPD and/or CHF that performed both spirometry and echocardiography in the same year were followed-up during a mean of 20.9 ± 8.5 months. **Findings:** Of the 550 patients initially evaluated, 301 had both spirometry and echocardiography: 160 (53%) with COPD on isolation; 100 (33%) with CHF on isolation; and 41 (14%) with overlap. All groups presented similar mortality: COPD 17/160 (11%); CHF 12/100 (12%); and overlap 7/41 (17%) ($P=0.73$). In the overlap group ($n=41$), inability to exercise and hospitalization rate were the unique parameters associated with higher mortality (seven events) in univariate analyses. In conclusion, inability to exercise and hospitalization rate emerged as the unique parameters associated with mortality in our sample.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) are main causes of dyspnea and exercise intolerance, being highly prevalent in the general elderly population (van Mourik *et al.*, 2014). The coexistence of both diseases is common but often unrecognized. Considering the overlap in signs and symptoms, one condition frequently pass unnoticed once the another disease has been previously diagnosed. This was showed by previous studies describing a high prevalence of unknown CHF in COPD (McCullough *et al.*, 2003; Rutten *et al.*, 2005; Beghé *et al.*, 2013) and vice versa (Macchia *et al.*, 2012; Boschetto *et al.*, 2013). Accordingly, additional investigational tools, such as spirometry and echocardiography, are required for an adequate diagnosis.

Beyond the diagnostic challenge, the overlap of COPD and CHF has been associated with increased morbidity, poor quality of life and greater utilization of healthcare resources. Moreover, overlap frequently compounds with other systemic co-morbidities contributing to poor prognosis (Rutten *et al.*, 2005; Macchia *et al.*, 2012).

Despite the interest in the interactions between both diseases has recently grown (Fabbri *et al.*, 2008; Rutten, 2013), description of survival predictors are still scarce (Alencar *et al.*, 2016). While cardiopulmonary exercise testing (CPET)-derived parameters have demonstrated key prognostic significance in patients with COPD (Oga *et al.*, 2003; Neder *et al.*, 2016), CHF (Mancini *et al.*, 1991; Poggio *et al.*, 2010) and both diseases (Alencar *et al.*, 2016), we must acknowledge that overlap patients are usually extremely frail and frequently never become stable enough to perform an exercise test (Arbex *et al.*, 2016).

In COPD, the severity of the baseline disease is closely related to the severity of exacerbations, that is patients with severe disease are more likely to be hospitalized due to an exacerbation. In the long term, patients who experience severe exacerbations have an increased risk of more severe exacerbations in the future (Garcia-Aymerich *et al.*, 2001; Donaldson *et al.*, 2003). The coexistence with cardiac disease may influence the severity of an exacerbation. In fact, COPD patients with cardiac disease present increased risk of hospitalization due to an exacerbation (Miravittles *et al.*, 2000) and an increased risk of mortality (Antonelli Incalzi *et al.*, 1997; Macchia *et al.*, 2012).

13.4.2 Effects of acute dual bronchodilator treatment (tiotropium + olodaterol) on cardiopulmonary interactions in hyperinflated patients with COPD

Danilo Cortozi Berton, **Renata Diniz Marques**, Brandon Palmer, Katherine Webb, Denis E O'Donnell, **J Alberto Neder**

European Respiratory Journal 2018 52: OA5340; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA5340

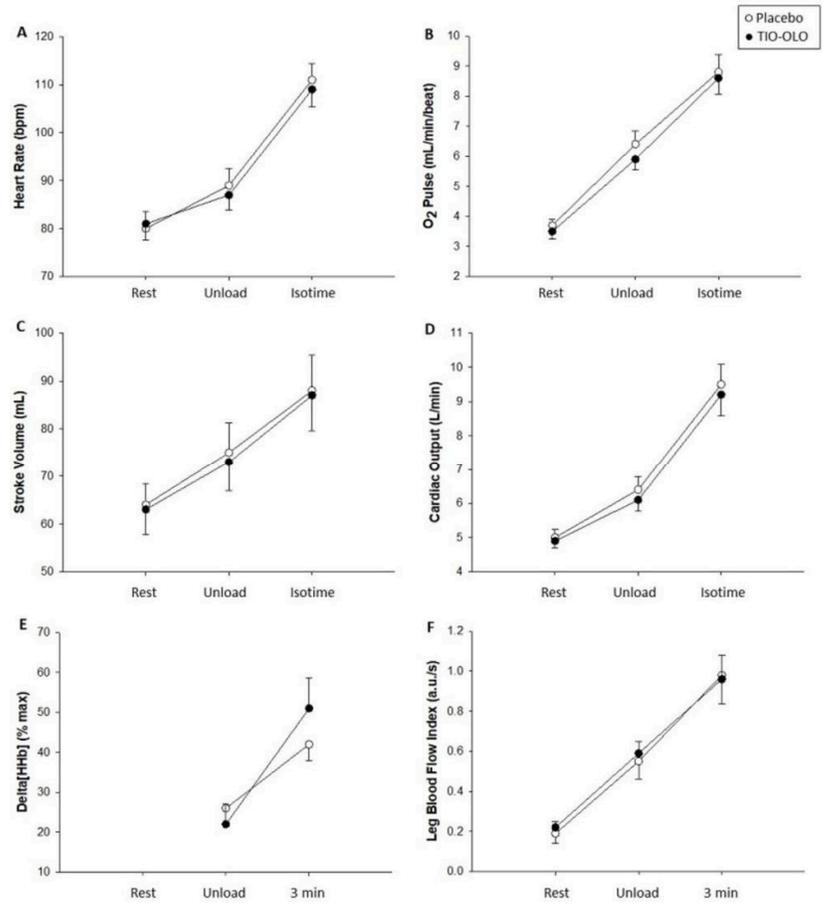
Abstract

We investigated whether lower operating lung volumes after inhaled bronchodilators are associated with beneficial effects on central (stroke volume and cardiac output) and peripheral (skeletal muscle blood flow) hemodynamic responses to exercise in COPD.

In a double-blind, single-dose and placebo-controlled study, 20 patients with moderate-to-severe COPD (12 males, 69.4 ± 13.2 yrs, $FEV_1 = 47 \pm 12\%$, and $FRC = 154 \pm 31\%$ pred) performed, at least 48 hrs apart, high intensity (75% peak work rate) exercise tests after tiotropium+olodaterol Respimat™ (TIO-OLO) or placebo. Impedance cardiography and near-infrared spectroscopy (using the indocyanine green dye) assessed central and peripheral hemodynamics, respectively.

TIO-OLO significantly improved resting lung function, operating lung volumes, and exercise tolerance compared to placebo ($p < 0.05$). Contrary to our premises, however, central and peripheral hemodynamics did not improve with TIO-OLO compared to placebo (Figure). Similar results were found in a post-hoc analysis in which patients showing larger lung deflation with TIO-OLO were contrasted with their counterparts ($p > 0.05$).

The beneficial effects of TIO-OLO fixed combination on resting and operating lung volumes (i.e., lung deflation) did not translate into enhanced central or peripheral hemodynamics in hyperinflated patients with moderate to severe COPD.



13.4.3 Non-invasive assessment of pulmonary microcirculation at rest and exercise in patients with previous pulmonary thromboembolism

Danilo Cortozi Berton, **Renata Diniz Marques**, Brandon Palmer, Christine D'Arsigny, Denis E O'Donnell, **J Alberto Neder**

European Respiratory Journal 2018 52: PA3367; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3367

Abstract

There is renewed interest in non-invasive tests to assess residual lung microcirculatory abnormalities after pulmonary thromboembolism. Lung transfer capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) is weighted towards CO uptake by blood microcirculation whereas DL for nitric oxide (NO) is weighted towards the transport of NO through the alveolar-capillary membrane.

We therefore hypothesized that, compared to controls, dyspneic patients with previous large or massive pulmonary thromboembolism would present with larger decrements in DL_{CO} than DL_{NO} and lower pulmonary blood flow (PBF) by inert gas rebreathing.

Fourteen patients (10 females) with previous imaging-proved pulmonary embolism and 10 healthy controls (9 females) performed at rest and 25W measurements of DL_{NO} and DL_{CO} (HypAir, Medisoft™) and PBF by nitrous oxide uptake (Innocor, Innovision™).

At rest, DL_{NO} (93 ± 24 vs $118 \pm 25\%$ pred) and DL_{CO} (93 ± 24 vs $118 \pm 25\%$ pred) were significantly lower in patients than controls ($p < 0.05$). Both variables increased with exercise, resulting in marginally-significant differences ($p = 0.09$). Contrary to our expectations, DL_{NO}/DL_{CO} ratio did not differ either at rest or exercise ($p > 0.05$). Albeit not significantly, PBF tended to be lower in patients than controls at similar rates of O_2 uptake (3.9 ± 1.2 L/min vs. 4.3 ± 1.2 L/min).

Our results do not support the use of DL_{NO}/DL_{CO} ratio or inert gas rebreathing to assess microcirculatory abnormalities in patients with previous pulmonary embolism. The role of these tests in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, however, remains open to investigation.

13.4.4 Effects of lung deflation induced by tiotropium/olodaterol on the cardiocirculatory responses to exertion in COPD

Danilo C Berton, **Renata D Marques**, Brandon Palmer, Denis E O'Donnell, **J Alberto Neder**

Respiratory Medicine, 157 (2019) 59-68

Abstract

BACKGROUND:Hyperinflation has been associated with negative cardiocirculatory consequences in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These abnormalities are likely to worsen when the demands for O₂ increase, e.g., under the stress of exercise. Thus, pharmacologically-induced lung deflation may improve cardiopulmonary interactions and exertional cardiac output leading to higher limb muscle blood flow and oxygenation in hyperinflated patients with COPD.**METHODS:**20 patients (residual volume = 201.6 ± 63.6% predicted) performed endurance cardiopulmonary exercise tests (75% peak) 1 h after placebo or tiotropium/olodaterol 5/5 µg via the Respimat® inhaler (Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany). Cardiac output was assessed by signal-morphology impedance cardiography. Near-infrared spectroscopy determined quadriceps blood flow (indocyanine green dye) and intra-muscular oxygenation.**RESULTS:**Tiotropium/olodaterol was associated with marked lung deflation (p < 0.01): residual volume decreased by at least 0.4 L in 14/20 patients (70%). The downward shift in the resting static lung volumes was associated with less exertional inspiratory constraints and dyspnoea thereby increasing exercise endurance by ~50%. Contrary to our premises, however, neither central and peripheral hemodynamics nor muscle oxygenation improved after active intervention compared to placebo. These results were consistent with those found in a subgroup of patients showing the largest decrements in residual volume (p < 0.05).**CONCLUSIONS:**The beneficial effects of tiotropium/olodaterol on resting and operating lung volumes are not translated into enhanced cardiocirculatory responses to exertion in hyperinflated patients with COPD. Improvement in exercise tolerance after dual bronchodilation is unlikely to be mechanistically linked to higher muscle blood flow and/or O₂ delivery.

KEYWORDS:Blood flow; Bronchodilator; COPD; Cardiac output; Dyspnea; Exertion; Lung mechanics

PMID:31522031

DOI:[10.1016/j.rmed.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.006)



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Effects of lung deflation induced by tiotropium/olodaterol on the cardiocirculatory responses to exertion in COPD

Danilo C. Berton^{a,b}, Renata D. Marques^{a,b}, Brandon Palmer^a, Denis E. O'Donnell^a, J. Alberto Neder^{a,*}

^a Respiratory Investigation Unit & Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University & Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal Do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:
Bronchodilator
Cardiac output
Exertion
COPD
Lung mechanics
Blood flow
Dyspnea

ABSTRACT

Background: Hyperinflation has been associated with negative cardiocirculatory consequences in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These abnormalities are likely to worsen when the demands for O₂ increase, e.g., under the stress of exercise. Thus, pharmacologically-induced lung deflation may improve cardiopulmonary interactions and exertional cardiac output leading to higher limb muscle blood flow and oxygenation in hyperinflated patients with COPD.

Methods: 20 patients (residual volume = 201.6 ± 63.6% predicted) performed endurance cardiopulmonary exercise tests (75% peak) 1 h after placebo or tiotropium/olodaterol 5/5 µg via the RespiMat® inhaler (Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany). Cardiac output was assessed by signal-morphology impedance cardiography. Near-infrared spectroscopy determined quadriceps blood flow (indocyanine green dye) and intra-muscular oxygenation.

Results: Tiotropium/olodaterol was associated with marked lung deflation ($p < 0.01$): residual volume decreased by at least 0.4 L in 14/20 patients (70%). The downward shift in the resting static lung volumes was associated with less exertional inspiratory constraints and dyspnoea thereby increasing exercise endurance by ~50%. Contrary to our premises, however, neither central and peripheral hemodynamics nor muscle oxygenation improved after active intervention compared to placebo. These results were consistent with those found in a subgroup of patients showing the largest decrements in residual volume ($p < 0.05$).

Conclusions: The beneficial effects of tiotropium/olodaterol on resting and operating lung volumes are not translated into enhanced cardiocirculatory responses to exertion in hyperinflated patients with COPD. Improvement in exercise tolerance after dual bronchodilation is unlikely to be mechanically linked to higher muscle blood flow and/or O₂ delivery.

1. Introduction

Cardiovascular diseases are major co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1]. In addition to a key common risk factor (cigarette smoking), part of the higher risk of cardiac disease in these patients can be ascribed to negative cardiopulmonary interactions [2]. Lung hyperinflation, in particular, may increase right and left ventricular afterload whilst decreasing their pre-load (as comprehensively reviewed in Ref. [3]). The consequent decrease in stroke volume and cardiac output (if the former is not compensated by a faster heart rate) is likely more relevant when the peripheral demands for oxygen (O₂) increase, e.g., during physical exercise [4]. This scenario is

further complicated by the fact that the higher ventilatory requirements of exercise are frequently associated with further (dynamic) hyperinflation [5]. It is therefore conceivable that part of patients' exercise intolerance could be ascribed to the downstream circulatory consequences of a low exertional cardiac output, i.e., poor limb muscle blood flow and oxygenation [6,7]. The latter abnormalities may lead to a perception of leg discomfort [8] and further increase ventilation and dyspnea [9] in a downward spiral which culminates in early exercise termination.

How could we therapeutically address these issues? There is emergent evidence that the greater lung deflation induced by dual long-acting bronchodilation (i.e., an antimuscarinic plus a β₂-adrenoceptor

* Corresponding author. Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University & Kingston General Hospital, 76 Stuart Street, K7L 2VT, Kingston, ON, Canada.

E-mail address: alberto.neder@queensu.ca (J.A. Neder).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.006>

Received 6 June 2019; Received in revised form 8 September 2019; Accepted 9 September 2019

Available online 10 September 2019

0954-6111/ © 2019 Published by Elsevier Ltd.