



# A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos pode prever a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros?

Fernanda Kazmierski Morakami<sup>1</sup>, Andrea Akemi Morita<sup>1</sup>, Gianna Waldrich Bisca<sup>1</sup>, Josiane Marques Felcar<sup>1,2</sup>, Marcos Ribeiro<sup>1</sup>, Karina Couto Furlanetto<sup>1</sup>, Nidia Aparecida Hernandes<sup>1</sup>, Fabio Pitta<sup>1</sup>

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
2. Universidade Norte do Paraná, Londrina (PR) Brasil.

Recebido: 13 julho 2016.  
Aprovado: 14 abril 2017.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – e no Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Norte do Paraná, Londrina (PR) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar se a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) < 80% do valor previsto pode prever a ocorrência de exacerbações agudas da DPOC ao longo de 2 anos em pacientes brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, com 50 pacientes brasileiros com diagnóstico de DPOC. Após a admissão, os pacientes foram submetidos à coleta de dados antropométricos, avaliação da função pulmonar (resultados espirométricos) e da capacidade funcional de exercício (DTC6), sendo posteriormente divididos em dois grupos: DTC6 ≤ 80% do predito e DTC6 > 80% do predito. A ocorrência de exacerbações agudas da DPOC ao longo de 2 anos foi identificada por meio de registros de prontuários e contato telefônico. **Resultados:** A amostra geral apresentou obstrução moderada/grave ao fluxo aéreo (média de VEF<sub>1</sub> = 41 ± 12% do predito) e média de DTC6 de 469 ± 60 m (86 ± 10% do predito). Nos 2 anos de seguimento após a realização do teste, 25 pacientes (50%) apresentaram exacerbação aguda da DPOC. O método de Kaplan-Meier mostrou que os pacientes com DTC6 ≤ 80% do predito apresentaram exacerbação mais frequentemente que pacientes com desempenho > 80% do predito (p = 0,01), enquanto o modelo de regressão de Cox mostrou que os pacientes no primeiro grupo apresentavam 2,6 mais chances de apresentar exacerbação em 2 anos em comparação ao segundo grupo (p = 0,02). **Conclusões:** A DTC6 é capaz de prever exacerbações agudas da DPOC em pacientes brasileiros ao longo de 2 anos. Pacientes com DTC6 ≤ 80% do valor predito têm mais que o dobro de chances de apresentar exacerbação em 2 anos.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Grupos de risco; Exercício.

## INTRODUÇÃO

Segundo a *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD), a exacerbação da DPOC é definida como evento agudo caracterizado pela piora dos sintomas respiratórios em relação aos valores basais, como o aumento da hiperinsuflação pulmonar, redução do fluxo aéreo, dispneia e até mesmo a presença de hipoxemia, com necessidade de alterações na terapia medicamentosa habitual.<sup>(1)</sup> Exacerbações da DPOC, apesar de frequentes durante o curso da evolução dos pacientes, devem ser prevenidas na tentativa de evitar a piora do comprometimento pulmonar e sistêmico, característicos da doença.

Os pacientes com DPOC, mediante uma exacerbação aguda da doença, frequentemente apresentam piora da função pulmonar<sup>(2)</sup>; diminuição da força muscular periférica<sup>(3)</sup> e respiratória<sup>(4)</sup>; redução da atividade física na vida diária<sup>(5)</sup>; redução da capacidade de exercício<sup>(6)</sup>; aumento na taxa de mortalidade<sup>(7)</sup>; aumento dos gastos com saúde<sup>(8,9)</sup>; e piora da qualidade de vida relacionada à

saúde.<sup>(10)</sup> Dentre tantos prejuízos desencadeados por uma exacerbação, em conjunto com aqueles já característicos do curso natural da doença, entende-se a importante necessidade da prevenção desse evento. Atualmente, já foram demonstrados pela literatura preditores de exacerbações em pacientes com DPOC, como função pulmonar, história pregressa de exacerbações, capacidade de exercício e estado de saúde, entre outros,<sup>(1,11)</sup> os quais podem auxiliar no melhor manejo clínico desses indivíduos.

Por se tratar de um teste simples, de fácil aplicação, de baixo custo e com boa responsividade,<sup>(12,13)</sup> o teste de caminhada de seis minutos (TC6) é amplamente utilizado para a avaliação da capacidade funcional de exercício e, mais recentemente, para a predição de exacerbações da DPOC.<sup>(14,15)</sup> A literatura científica já adotou, por exemplo, um ponto de corte para o TC6 como preditor de exacerbação, como a distância percorrida no TC6 (DTC6) < 350 m.<sup>(14)</sup> Porém, sabe-se que indivíduos brasileiros apresentam uma maior DTC6 quando comparados com populações estrangeiras,<sup>(16)</sup> e, por esse motivo, o valor

## Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Rua Robert Koch, 60, Departamento de Fisioterapia, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

sugerido pode não ser aplicável à população brasileira com DPOC, havendo então a necessidade da adoção de um ponto de corte específico para essa população.

Embora, até o momento, um ponto de corte específico para a população brasileira ainda não tenha sido descrito pela literatura, estudos prévios têm utilizado o ponto de corte de 80% do valor predito para a DTC6.<sup>(17,18)</sup> Um ponto de corte expresso em porcentagem do valor predito poderia ser mais adequado por dois motivos: por levar em consideração as características individuais dos pacientes e também por evitar o possível viés do valor absoluto quando aplicado em diferentes populações, como, por exemplo, a brasileira, a qual, como já citado anteriormente, apresenta uma maior DTC6 em relação a outras populações.<sup>(16)</sup>

Nesse sentido, considera-se que indivíduos com DTC6 maior que 80% do seu predito apresentam capacidade de exercício preservada. No melhor conhecimento dos presentes autores, a capacidade de predição de exacerbações pela DTC6, especificamente em pacientes brasileiros com DPOC, não inseridos em programas de reabilitação e não internados recentemente em serviços de saúde (visto que ambos os fatores influenciam na predição de exacerbações), ainda não foi investigada. Logo, o objetivo do presente estudo foi avaliar se o desempenho no TC6 prediz a ocorrência de exacerbações agudas ao longo de 2 anos em pacientes com DPOC no Brasil. Nossa hipótese foi que, caso esses pacientes apresentassem desempenho no DTC6 abaixo de 80% do valor predito, seu risco de exacerbação aguda da DPOC no período de 2 anos seria maior do que o daqueles com desempenho acima desse ponto de corte.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional em uma amostra de conveniência, com dados de avaliações realizadas no período entre 2010 e 2013 em pacientes com DPOC convidados a participar de um programa de reabilitação que, por motivos diversos (como dificuldades com transporte e indisponibilidade de tempo), realizaram apenas a avaliação inicial, não iniciando então o treinamento físico. Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: pacientes com diagnóstico de DPOC de acordo com a estratégia GOLD<sup>(3)</sup>; estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações nos últimos 3 meses; ausência de comorbidades que pudessem interferir na realização dos testes; e sem participação em nenhum programa de treinamento físico no ano anterior ao de inclusão no estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes cujos dados de prontuários não estavam disponíveis, aqueles cujo contato telefônico (com o próprio paciente ou familiar próximo) não fosse possível; e aqueles cujos resultados do TC6 e da função pulmonar os classificassem como *outliers* ( $\pm 2$  dp em relação à média da amostra).

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina e no Centro de Pesquisa em Ciências

da Saúde da Universidade Norte do Paraná, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da primeira instituição (Processo no. 123/09). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### Teste de função pulmonar (espirometria)

A avaliação espirométrica foi realizada utilizando-se o espirômetro Pony® (Cosmed, Roma, Itália). A técnica foi realizada de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*,<sup>(19)</sup> e valores após o uso de broncodilatador foram utilizados. Os valores de referência utilizados para a população brasileira foram os de Pereira et al.<sup>(20)</sup>

### TC6

O TC6 foi realizado de acordo com diretrizes internacionais por avaliadores treinados.<sup>(12)</sup> Os pacientes foram instruídos a percorrer um corredor de 30 m de comprimento, durante 6 min com incentivos padronizados durante o teste. Foram realizados 2 testes, com um intervalo mínimo de 30 min entre eles, e a maior distância percorrida foi utilizada para as análises. Medidas de pressão arterial, FC e SpO<sub>2</sub>, assim como dispneia e fadiga (avaliadas pela escala de Borg modificada) foram realizadas antes e após cada teste.

Para a realização das análises, os indivíduos foram separados em dois grupos: aqueles que percorreram > 80% da DTC6 predita de acordo com a fórmula proposta por Britto et al. (equação 1),<sup>(21)</sup> e aqueles que percorreram  $\leq$  80% da DTC6 predita.<sup>(17,18)</sup>

### Avaliação de exacerbações

A investigação do histórico de ocorrência de exacerbações no período de 2 anos após a avaliação da capacidade de exercício pelo TC6 foi realizada por meio de análise de prontuários da instituição e por ligações telefônicas. Foi analisada a ocorrência ou não de exacerbações agudas da DPOC, independentemente do número de eventos ocorridos no período, sendo consideradas como exacerbações apenas aquelas que cumprissem os critérios determinados pelo GOLD,<sup>(1)</sup> a saber: piora dos sintomas respiratórios que vão além das variações normais do dia a dia, com necessidade de mudança na prescrição medicamentosa, mas sem necessidade obrigatória de internação hospitalar.

### Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk, e os resultados foram descritos em média e desvio-padrão. Para as comparações entre os grupos separados de acordo com a capacidade de exercício foi utilizado o teste t não pareado. Para a comparação dos grupos em relação à ocorrência de exacerbações, foram utilizados o teste *log-rank* e curva de Kaplan-Meier. Para verificar se o ponto de corte de 80% do

predito na DTC6 foi capaz de prever exacerbações nos 2 anos de seguimento foi utilizada a regressão de Cox com ajuste para as variáveis de confusão disponíveis — gênero, índice de massa corpórea (IMC) e função pulmonar. A significância estatística adotada foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram incluídos 67 pacientes, em uma amostra de conveniência; porém 9 pacientes foram excluídos devido à falta de acesso às informações durante o estudo, e 8 pacientes foram excluídos por serem considerados *outliers* em relação aos resultados de função pulmonar e/ou TC6. Dentre os 50 pacientes que permaneceram (Tabela 1), 5 pacientes foram a óbito (4 por pneumonia e 1 por infarto agudo do miocárdio), e 25 exacerbaram dentro dos 2 anos de seguimento. Em relação à capacidade funcional de exercício, a média da DTC6 foi de  $469 \pm 60$  m ( $86 \pm 10\%$  do predito).

Ao compararem-se os grupos divididos de acordo com a capacidade funcional de exercício pelo ponto de corte  $> 80\%$  ( $n = 33$ ) e  $\leq 80\%$  ( $n = 17$ ) do valor predito, não houve diferenças estatisticamente significantes entre eles em relação à idade, gênero, altura, peso, IMC e função pulmonar.

A curva de Kaplan-Meier (Figura 1) mostrou uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) em relação à ocorrência ou não de exacerbações, sendo que aqueles com desempenho  $\leq 80\%$  do predito na DTC6 apresentaram exacerbações mais frequentemente do que aqueles com DTC6  $> 80\%$  do predito. É possível ainda observar que essa diferença foi mais pronunciada a partir do décimo mês após a avaliação.

O modelo de regressão de Cox mostrou que os pacientes com desempenho  $\leq 80\%$  do predito na DTC6 têm 2,6 (IC95%: 1,1-5,8;  $p = 0,02$ ) mais chances de

exacerbar em 2 anos quando comparados aos pacientes que tiveram desempenho  $> 80\%$  do predito, mesmo quando se faz o ajuste para as variáveis de confusão.

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que pacientes brasileiros com DPOC e DTC6  $< 80\%$  do valor predito apresentam mais que o dobro de chances de exacerbar nos 2 anos subsequentes à avaliação quando comparados com aqueles que apresentam sua capacidade de exercício preservada.

Pacientes com DPOC apresentam prejuízos decorrentes do curso natural da doença que, somados a episódios de exacerbação, necessitam de pelo menos 90 dias para retornarem ao estado de saúde basal, sendo que algumas vezes nem após esse período a recuperação completa pode ser alcançada.<sup>(22)</sup> Em se tratando de uma doença com altas taxas de morbidade e mortalidade, é de suma importância tanto a prevenção quanto a predição de exacerbações agudas, seja para evitar a perda de funcionalidade do paciente, seja para evitar os altos custos envolvidos no tratamento da exacerbação da DPOC.

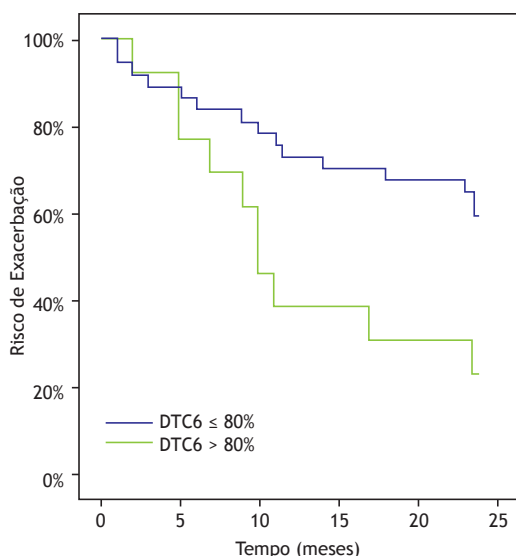
Estudos prévios<sup>(14,15)</sup> já demonstraram que a DTC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes com DPOC. No estudo de Andrianopoulos et al.,<sup>(15)</sup> sugere-se um ponto de corte da DTC6 de 375 m para a predição de maior risco de exacerbação em pacientes com DPOC em 3 anos de seguimento. No entanto, o ponto de corte proposto pode não ser adequado para a população brasileira, considerando que essa apresenta melhor desempenho no TC6 do que outras populações internacionais.

Outro estudo brasileiro<sup>(23)</sup> utilizou-se de índices multidimensionais para a predição de exacerbações em pacientes com DPOC, como o índice denominado BODE (*Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and*

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes.

Características	DTC6 $\leq 80\%$ predito (n = 17)	DTC6 $> 80\%$ predito (n = 33)	Amostra total (n = 50)
Gênero (M/F)	10/7	16/17	26/24
Idade, anos	$70 \pm 7$	$66 \pm 7$	$67 \pm 7$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$22 \pm 5$	$25 \pm 4$	$24 \pm 5$
GOLD, I/II/III/IV	0/3/5/9	1/11/16/5	1/14/21/14
VEF <sub>1</sub> , % predito	$37 \pm 19$	$43 \pm 13$	$41 \pm 15$
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	$52 \pm 11$	$52 \pm 9$	$52 \pm 10$
DTC6, m	$374 \pm 73$	$495 \pm 55^*$	$454 \pm 84$
DTC6, % predito <sup>a</sup>	$73 \pm 13$	$95 \pm 12^*$	$84 \pm 15$
Borg Dispneia pré-TC6	$1 \pm 1$	$1 \pm 1$	$1 \pm 1$
Borg Dispneia pós-TC6	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$
Borg Fadiga pré TC6	$1 \pm 2$	$1 \pm 1$	$1 \pm 1$
Borg Fadiga pós-TC6	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$	$3 \pm 2$
FC pré-TC6, bpm	$85 \pm 17$	$84 \pm 17$	$84 \pm 17$
FC pós-TC6, bpm	$106 \pm 15$	$115 \pm 13$	$112 \pm 14$
SpO <sub>2</sub> pré-TC6, %	$92 \pm 3$	$94 \pm 2$	$94 \pm 3$
SpO <sub>2</sub> pós-TC6, %	$92 \pm 3$	$92 \pm 3$	$92 \pm 3$

TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corpórea; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; e Borg: escala de Borg modificada. <sup>a</sup>Valor predito de acordo com a fórmula de Britto et al.<sup>(21)</sup> \* $p < 0,05$  vs. DTC6  $< 80\%$  predito.



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier para risco de exacerbação da DPOC em pacientes brasileiros com distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) > e ≤ 80% do valor predito.

*Exercise capacity*),<sup>(24)</sup> que se trata de uma medida mais abrangente do que a DTC6 isoladamente. Por avaliar diferentes desfechos (IMC, VEF<sub>1</sub> e avaliação da dispneia pela escala modificada do *Medical Research Council*, além da própria DTC6), o índice BODE requer maior complexidade logística e tempo para ser calculado, o que pode dificultar a sua aplicabilidade na prática clínica. O presente estudo mostrou que, em pacientes com DPOC brasileiros, o desempenho na DTC6 isoladamente também pode prever exacerbações agudas da doença. Casanova et al.<sup>(16)</sup> mostraram que brasileiros saudáveis apresentam uma maior DTC6 em relação a indivíduos de outros países, enquanto Pitta et al.<sup>(25)</sup> mostraram que pacientes brasileiros com DPOC apresentam maior nível de atividade física na vida diária quando comparados com uma população europeia. Considerando que o nível de atividade física na vida diária na população brasileira correlaciona-se, mesmo que moderadamente, com a capacidade funcional de exercício,<sup>(26)</sup> reforça-se a necessidade da adoção de índices específicos para diferentes populações.

Na análise da curva de Kaplan-Meier do presente estudo, em concordância com a literatura,<sup>(15)</sup> a diferença entre a taxa de exacerbações em pacientes com desempenho acima e abaixo de 80% do predito na DTC6 foi estatisticamente significativa e parece se tornar mais pronunciável após o décimo mês de seguimento.

No melhor conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo a avaliar a predição de exacerbações pelo desempenho no TC6 em pacientes brasileiros com DPOC não inseridos em programas de reabilitação. Marino et al.<sup>(27)</sup> demonstraram que a DTC6, juntamente a covariáveis dependentes (IMC e massa magra), está associada ao risco de exacerbação; porém, aquele estudo foi realizado em pacientes brasileiros inseridos em um programa de fisioterapia, sendo essa uma limitação, já que a atividade física é um fator preventivo à ocorrência de exacerbações.<sup>(1)</sup>

Zanoria et al.<sup>(14)</sup> adotaram o ponto de corte para a DTC6 < 350 m, descrita previamente, para a predição de mortalidade em pacientes com DPOC.<sup>(28)</sup> Aqueles autores mostraram que pacientes com desempenho < 350 m no TC6 têm 8,4 mais chances de exacerbação da doença em 1 ano. O presente estudo propõe um novo ponto de corte (≤ 80% do predito) para o uso da DTC6 na predição de risco de exacerbação na população de pacientes brasileiros.

A metodologia de levantamento dos dados sobre as exacerbações, assim como o poder da regressão de Cox, podem ser considerados limitações do presente estudo, embora o máximo cuidado tenha sido tomado na exploração desses dados para que se atingissem as informações mais acuradas possíveis. Assume-se também como limitação o fato de o estudo possuir caráter retrospectivo com uma amostra de conveniência, e o fato de que não foi investigada a frequência de exacerbações, mas apenas se houve exacerbação da doença ou não durante o período. Sugere-se que estudos prospectivos e com amostras maiores na mesma linha de investigação possam colaborar com a literatura científica e a prática clínica.

Em conclusão, o desempenho no TC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes brasileiros com DPOC ao longo de 2 anos. Pacientes com DTC6 ≤ 80% do valor predito apresentam mais que o dobro de chances de exacerbarem em 2 anos.

## REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2015 Sep 15]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD – 2015. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2015/>
- Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest*. 2011;139(1):165-73. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1252>
- Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003;58(9):752-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.9.752>
- Mesquita R, Donária L, Genz IC, Pitta F, Probst VS. Respiratory muscle strength during and after hospitalization for COPD exacerbation. *Respir Care*. 2013;58(12):2142-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.02393>
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-44. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>
- Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696-704. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1610>
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:46s-53s. <https://doi.org/>

- /10.1183/09031936.03.00078002
9. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WVD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology*. 2015;20(3):395-404. <https://doi.org/10.1111/resp.12454>
  10. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195-203. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70001-3)
  11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
  12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
  13. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00034603>
  14. Zanoria SJ, ZuWallack R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2013;10(4):207-13. <https://doi.org/10.1177/1479972313505880>
  15. Andrianopoulos V, Wouters EF, Pinto-Plata VM, Vanfleteren LE, Bakke PS, Franssen FM, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015;109(9):1138-46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.013>
  16. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00194909>
  17. Moreira GL, Donária L, Furlanetto KC, Paes T, Sant'Anna T, Hernandez NA, et al. GOLD B-C-D groups or GOLD II-III-IV grades: Which one better reflects the functionality of patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Chron Respir Dis*. 2015;12(2):102-10. <https://doi.org/10.1177/1479972315573528>
  18. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
  19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
  20. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
  21. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
  22. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9908022>
  23. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegrino NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):10-4. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181bb8111>
  24. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
  25. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
  26. Hernandez NA, Teixeira D, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-56. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000002>
  27. Marino DM, Marrara KT, Arcuri JF, Candolo C, Jamami M, Di Lorenzo VA. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy - a longitudinal study. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(2):127-36. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000146>
  28. Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*. 2008;31(3):571-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104507>