

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN:

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

XXIV° CICLO

**UN NUOVO INDICE: BODECAT PER LA VALUTAZIONE DEI
PAZIENTI DI BPCO.**

IL BODECAT PRIMA E DOPO RIABILITAZIONE RESPIRATORIA.

DOTT.SSA FRANCESCAMARIA GIBELLINO

Tutor

Chiar.mo Prof. G. U. Di Maria

ANNO ACCADEMICO 2011/2012

UN NUOVO INDICE: BODECAT PER LA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI BPCO. IL BODECAT PRIMA E DOPO RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

La Broncopatia Cronica Ostruttiva : BPCO, è una malattia prevalente nella popolazione generale circa 80 milioni di persone nel mondo sono affetti da BPCO da moderata a severa, ed è stato stimato che sarà la quarta più frequente causa di morte nel mondo alla fine dell'anno 2030.¹⁻² La malattia è caratterizzata da una limitazione al flusso aereo scarsamente reversibile e i pazienti con BPCO spesso sviluppano sintomi come dispnea, tosse, espettorato, senso di costrizione toracica, intolleranza all'esercizio fisico, disfunzione dei muscoli periferici, ipertensione polmonare, malnutrizione, disturbi mentali e del sonno, ricorrenti esacerbazioni con ospedalizzazione così come una limitazione nelle attività sociali con conseguente alterazione della qualità di vita. Il miglioramento della qualità di vita è uno degli obiettivi più importanti del trattamento della BPCO. Nella pratica giornaliera il trattamento e la gestione della BPCO sono basati sulla misurazione spirometrica, anche se la BPCO è considerata una patologia poco responsiva alla terapia a causa dello scarso effetto che questa ha sulla funzione polmonare³⁻⁴. Numerosi studi hanno identificato l'importanza di correggere lo scambio gassoso⁵⁻⁶, migliorare la distanza percorsa²⁻³⁻⁷, il grado di dispnea funzionale⁸, e lo stato nutrizionale⁹, perché valutare e trattare la BPCO solo sulla base della limitazione al flusso aereo nega l'importanza di altre manifestazioni cliniche trattabili associate. Recentemente, le linee guida GOLD hanno proposto la misurazione dello stato di salute, della dispnea e del numero delle esacerbazioni come elementi chiave in aggiunta alla spirometria per gestire e trattare la BPCO³. Questo è basato sul fatto che la spirometria è soltanto

debolmente associata con vari questionari sullo stato di salute e non dà un'immagine reale dello stato di salute dei pazienti¹⁰.

Numerosi questionari sulla qualità di vita e sullo stato di salute sono stati sviluppati nel tentativo di trovare un mezzo facile ed attendibile da usare nella pratica clinica giornaliera¹¹⁻¹⁴, questi sebbene mostrino contenuti di base simili sono eterogenei nella quantità e qualità delle domande¹⁵. Il St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) è stato tradizionalmente usato come gold standard per la valutazione dello stato di salute nella BPCO. Sebbene il SGRQ rifletta molto bene lo stato di salute nella BPCO è piuttosto complicato, lungo e richiede algoritmi per calcolare il punteggio¹¹. Il COPD Assessment Test (CAT), questionario più nuovo, sviluppato nel 2009, è pratico, facile da usare, e può essere completato in due minuti al massimo, consiste in otto domande, ciascuna formata da una scala da 0 a 5, così da essere facile da somministrare e facile per il paziente da completare. Le domande sono selezionate in modo da coprire un largo range di severità della malattia: le domande correlate alla tosse e all'espettorato hanno un più alto potere discriminante per la patologia di grado lieve-moderato; le domande concernenti la costrizione toracica e la sicurezza in ambiente esterno sono discriminanti nella BPCO severa; le rimanenti domande valutano moderate alterazioni dello stato di salute. Il CAT è uno strumento semplice che ha proprietà discriminanti simili al molto più complesso SGRQ, capace di misurare in maniera attendibile l'impatto della BPCO sullo stato di salute del paziente; il suo follow up a lungo termine¹⁴ può quantificare inoltre lo stato di salute raggiunto con la riabilitazione e risponde al recupero dopo un'esacerbazione polmonare¹⁵⁻¹⁶.

La Riabilitazione Respiratoria è una terapia che senza incidere sulla funzione polmonare influisce su alcune delle altre conseguenze della malattia. La Riabilitazione Respiratoria riduce le ospedalizzazioni¹⁷,

migliora lo stato di salute¹⁸, riduce la dispnea⁸ e migliora la tolleranza all'esercizio fisico¹⁹⁻²⁰. Due di questi fattori sono inclusi nel BODE index, un semplice sistema di gradazione di severità multidimensionale che valuta l'espressione respiratoria e sistemica della BPCO e può meglio categorizzare e predire l'outcome in questi pazienti rispetto al FEV1. Il BODE index comprende quattro domini: il FEV1 che misura il grado di ostruzione polmonare, la scala della dispnea MMRC (modified Medical Research Council) che quantifica la percezione dei sintomi del paziente, la distanza percorsa con il test del cammino di 6 minuti (6MWT) che documenta la tolleranza allo sforzo e l'indice di massa corporea BMI che esprime le conseguenze sistemiche della BPCO. Il BODE index è un buon indice predittore di rischio di mortalità per qualsiasi causa e per cause respiratorie rispetto al FEV1 da solo²¹. Esso cattura inoltre gli effetti benefici indotti dalla riabilitazione e la sua risposta gioca un ruolo sulla sopravvivenza a lungo termine²².

Basandosi su questi presupposti abbiamo ipotizzato la creazione di un nuovo indice simile al BODE ma più semplice in cui vengono mantenuti i tre domini: FEV1, BMI, scala MMRC, ma la distanza percorsa viene sostituita con il punteggio ottenuto dal questionario CAT. Questo nuovo indice porterebbe ad una valutazione ancora più rapida del paziente e potrebbe essere utilizzato nella pratica clinica giornaliera per la valutazione dello stato di salute ed il follow up del paziente BPCO a lungo termine.

Scopo di questo studio è indagare la validità e l'affidabilità di questo nuovo indice, il BODE modificato o BODECAT nei pazienti BPCO. Testare la sua sensibilità nel riflettere gli effetti della riabilitazione respiratoria valutando rapidamente i risultati così come misure dello stato di salute più complesse.

Materiali e Metodi

Questo studio consiste in due parti: dapprima valutare l'affidabilità e la validità del BODECAT e, successivamente valutare la sensibilità del BODECAT nel misurare gli effetti della riabilitazione respiratoria.

Due gruppi di pazienti sono stati studiati:

Gruppo 1 : validazione e affidabilità del BODECAT in 92 pazienti BPCO reclutati durante le visite ambulatoriali dal 2009 al 2012

Gruppo 2: sensibilità del BODECAT nella valutazione della risposta alla riabilitazione in un gruppo di 36 pazienti BPCO selezionati dal gruppo totale

Sono stati studiati 92 pazienti di età compresa tra 45 e 83 anni, 52 maschi e 40 femmine, 27 fumatori, 34 ex fumatori e 31 non fumatori. La diagnosi di BPCO e la severità della malattia è stata stabilita in base alle linee guida GOLD³. I criteri di inclusione sono stati: BPCO da lieve-moderata a molto severa; condizioni di stabilità in assenza di un'esacerbazione acuta un mese prima e durante lo studio; nessun cambiamento della terapia durante lo studio; ipossiemia che si corregge con somministrazione di ossigeno a basso flusso sufficiente a mantenere una saturazione di O₂ > 90%. Sono stati esclusi i pazienti con riacutizzazione bronchiale in atto, una storia di angina instabile o infarto miocardico nel mese precedente, una frequenza cardiaca superiore a 120 battiti/minuto a riposo, claudicatio o patologie di tipo restrittivo in accordo con le linee guida dell'American Thoracic Society (ATS)²³.

All'inizio della visita sono stati registrati per ciascun paziente: età, sesso, numero di sigarette fumate, utilizzo di farmaci ed ossigeno, successivamente è stata eseguita la spirometria, la valutazione dello stato nutrizionale (BMI), e della dispnea con scala Medical Research

Council modificata (MMRC), è stato completato il questionario CAT (COPD Assessment Test), ed eseguito il test del cammino di 6 minuti. La scala Borg per la dispnea e la scala Borg per lo sforzo muscolare percepito è stata somministrata prima, durante e alla fine del test del cammino, La saturazione di O₂ e la frequenza cardiaca sono state monitorate durante tutta l'esecuzione del test. Dopo aver completato la raccolta dei dati per la prima parte dello studio, sono stati selezionati 36 di questi pazienti che hanno accettato di sottoporsi ad un programma intensivo di riabilitazione respiratoria di sei settimane. Le sessioni includevano esercizi a corpo libero, esercizi di allenamento specifico muscolare e defaticamento, esercizi per gli arti inferiori usando una combinazione di tapis roulant e cicloergometro, esercizi di coordinazione respiratoria, respirazione diaframmatica ed esercizi di tosse assistita. Sono stati prescritti schemi di esercizi a domicilio da completare nei giorni in cui non veniva svolto il programma. E' stato chiesto ai pazienti di mantenere un diario delle attività che è stato esaminato da un terapeuta durante ciascuna visita. Alla fine del ciclo riabilitativo il paziente ha eseguito la spirometria di controllo, ha completato il CAT , ed è stato eseguito il test del cammino.

Misurazioni:

Funzione Polmonare: La spirometria è stata eseguita con uno spirometro a secco (Vmax Encore, SensorMedics). L'FVC e FEV₁ sono stati determinati con tre prove ed i valori di FVC e di FEV₁ rispondevano ai criteri di riproducibilità ed accettabilità in accordo con i criteri dell'ATS²³.

Sforzo fisico: valutato con la scala di Borg muscolare²⁴ con gli estremi di "assenza di stanchezza " e " grave limitazione con intensa stanchezza " a riposo, a ogni minuto e alla fine del test del cammino.

Dispnea: valutata usando i seguenti strumenti: la scala di Borg respiratoria, con gli estremi “ assenza di fiato corto” e “ grave limitazione di fiato” a riposo, a ogni minuto e alla fine del test del cammino, la scala MMRC modificata dall’ATS²⁵ che consiste in 5 punti (da 0 a 4) con estremi di “ nessuna limitazione di fiato ” e “limitazione di fiato al minimo sforzo” prima del test del cammino.

Test del cammino di sei minuti: Il test è stato condotto secondo le linee guida ATS²⁶. E’ stato scelto un corridoio dell’ospedale, utilizzando e contrassegnando alle due estremità un percorso di 30 metri, i pazienti sono stati istruiti a camminare lungo tutto il tragitto con il proprio ritmo, tentando di coprire la maggior distanza possibile in 6 minuti. Un assistente ha calcolato il percorso e ha registrato la distanza, ha evidenziato con la scala di Borg l’entità della dispnea e la fatica muscolare, così come la frequenza cardiaca ad ogni minuto di tragitto effettuato. E’ stata monitorata la saturazione di ossigeno SaO₂ e per i pazienti che hanno richiesto ossigeno supplementare, l’assistente ha fornito uno stroller portatile durante il test. L’ossigeno supplementare è stato somministrato ad un flusso sufficiente a mantenere la SaO₂ > 90%. L’assistente ha incoraggiato verbalmente ciascun paziente. Ai pazienti era permesso di fermarsi e riposare per il tempo necessario ma sono stati incoraggiati a procedere con il test dopo la fase di recupero. Alla fine dei 6 minuti, la distanza totale coperta è stata registrata in metri. Due prove sono state effettuate con un adeguato recupero tra esse e la distanza più lunga percorsa è stata usata per l’analisi.

BODE : Il BODE index comprende quattro domini: il BMI : **Body** Mass Index calcolato come peso in kg /altezza in metri al quadrato, il grado di **ostruzione** polmonare misurato con il FEV1 (volume espiratorio forzato al 1 secondo espresso in percento del valore predetto), la **dispnea** misurata con la scala MMRC e l’**esercizio** misurato con la

distanza percorsa con il test del cammino di 6 minuti. A ciascuno di questi ultimi tre parametri è assegnato un punteggio da 0 (il valore più basso) a 3 (il valore più alto). Per l'indice di massa corporea il punteggio è 0 o 1 , per la relazione unica tra BMI e sopravvivenza, che non è lineare ma che ha un punto di inflessione a 21 kg/altezza in metri quadrati ²⁷. I punti per ciascuna variabile vengono sommati, così che il BODE Index raggiunge valori da 0 a 10²¹.

BODE Index per la BPCO

Il BODE Index è un indice composito di malattia che prende in considerazione la natura sistemica della BPCO (Celli et al., 2004).

Punteggio del BODE Index	0	1	2	3
FEV ₁ % pred	≥65	50-64	36-49	≤35
6MWD (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC	0-1	2	3	4
BMI (kg.m ²)	>21	≤21		

CAT: Il COPD Assessment Test (CAT), sviluppato nel 2009, è pratico, facile da usare, e può essere completato in due minuti al massimo, consiste in otto domande, ognuna formata da una scala a sei punti (da 0 a 5), così da essere facile da somministrare e facile per il paziente da completare. Le domande sono selezionate in modo da coprire un largo range di gravità della malattia e riguardano: tosse, espettorato, senso di costrizione toracica, respiro affannoso nel salire le scale, attività domestiche, senso di tranquillità fuori casa, qualità del sonno (dormire profondamente), energia/stanchezza¹⁴.

CAT: quali sono le domande ?

		PUNTEGGIO	
Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
			PUNTEGGIO TOTALE

Il logo COPD Assessment Test e CAT è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline.
© 2009 GlaxoSmithKline. Tutti i diritti riservati.

**PUNTEGGIO
TOTALE**

BODECAT: un nuovo indice simile al BODE ma più semplice nel quale vengono mantenuti i tre domini: FEV1, BMI, scala MMRC, ma in cui la distanza percorsa viene sostituita con il punteggio ottenuto dal questionario CAT che è stato diviso in 4 classi: da 0 a 10, da 11 a 20, da 21 a 30, da 31 a 40 e ad ogni classe è stato dato un valore da 0 a 3. I punti di ciascuna variabile sono stati sommati per ottenere il punteggio finale.

BODE CAT Index per BPCO

Punteggio del BODECAT Index	0	1	2	3
FEV ₁ % pred	≥65	50-64	36-49	≤35
CAT	0-10	11-20	21-30	31-40
MMRC	0-1	2	3	4
BMI (kg.m ²)	>21	≤21		

Il punteggio totale del BODECAT è stato anche diviso in quattro quartili per la valutazione della gravità. Il primo quartile contiene il punteggio 0-2, il secondo quartile il punteggio 3-4, il terzo quartile il punteggio 5-6 e il quarto quartile il punteggio 7-10²¹.

Nel secondo studio i 36 pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla gravità della patologia in relazione allo stadio GOLD: stadio lieve-moderato con FEV₁>50 e stadio grave-molto grave con FEV₁≤50. I punteggi del CAT, del BODE, e del BODECAT prima e dopo riabilitazione sono stati messi a confronto per valutare l'impatto della riabilitazione.

ANALISI STATISTICA:

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software Primer – Statistica per discipline biomediche, versione 5.0, Stanton A. Glantz, McGraw Hill.

Le modalità delle variabili di tipo qualitativo sono state descritte in termini di numerosità e percentuale sul totale, le variabili di tipo

quantitativo sono state descritte in termini di media \pm deviazione standard. La correlazione tra le variabili è stata studiata attraverso il coefficiente di correlazione di Pearson.

E' stato utilizzato il test t di Student per dati appaiati per confrontare le medie di variabili osservate su soggetti in tempi differenti. Il test del χ^2 è stato utilizzato per il confronto fra proporzioni.

L'analisi della varianza ad una via è stata utilizzata per il confronto fra le medie di più gruppi. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo nei test eseguiti.

RISULTATI:

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 92 pazienti studiati sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche di base della popolazione studiata

Caratteristiche della popolazione	
Età	68,89 \pm 7,8
BMI	28,82 \pm 5,52
FEV1 %Pred	63,89 \pm 20,77
MRC	2,74 \pm 1,36
6MWD	381,64 \pm 100,47
BODE index	3,08 \pm 2,25
CAT	22,04 \pm 9,13
BODE CAT	4,29 \pm 2,42
Sesso	
maschi	53 (57,6%)
femmine	39 (42,4%)
Fumatori	27(29,3%)
Ex fumatori	34(37%)
Non fumatori	31(33,7%)
Stadio GOLD	
lieve	22 (24,0%)
moderato	50 (54,3%)
grave	16 (17,4%)
molto grave	4 (4,3%)

Nota: i dati sono presentati come media \pm deviazione standard o come numerosità e percentuale sul totale.

La correlazione tra metri percorsi e punteggio CAT è pari a $r = -0.28$ con $p < 0,005$ (fig 1)

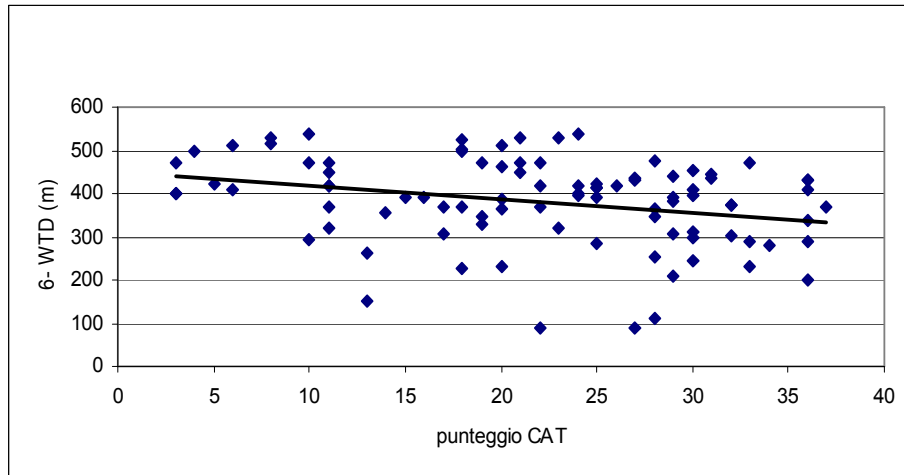


Figura 1: Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra metri percorsi con il 6MWT e punteggio CAT (3 coppie di pazienti hanno le stesse coordinate)

Tale significatività permette quindi la sostituzione dei metri percorsi con il CAT nel calcolo dell'indice BODE.

Il punteggio del BODE Index è stato correlato al punteggio CAT e la correlazione è altamente significativa $r = 0.48$, $p < 0.001$ (fig 2),

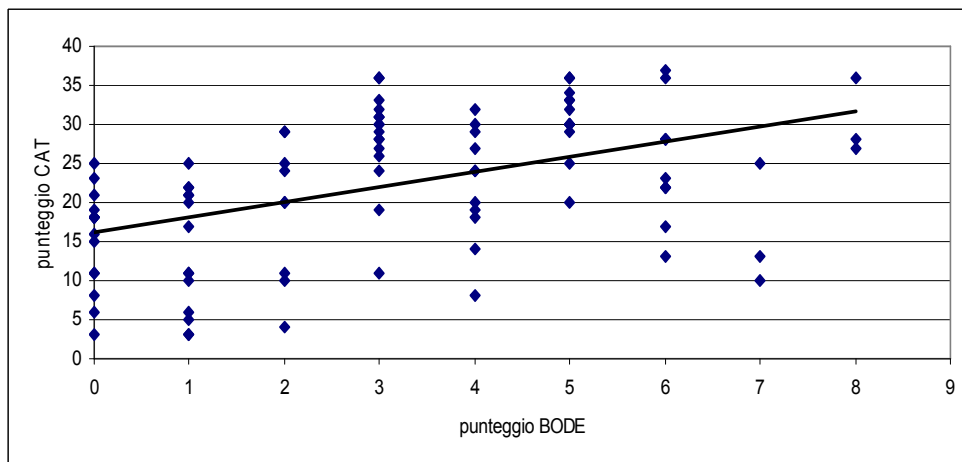


Figura 2: : Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra BODE e CAT (18 punti del grafico rappresentano due o più pazienti)

La figura 3 mostra che il BODE index convenzionale ha un'ottima correlazione con il BODE Index modificato: BODECAT $r = 0.88$, $p < 0.001$.

La distribuzione dei casi lungo la linea d'identità mostra una sovrastima del BODECAT rispetto al BODE convenzionale (fig. 3).

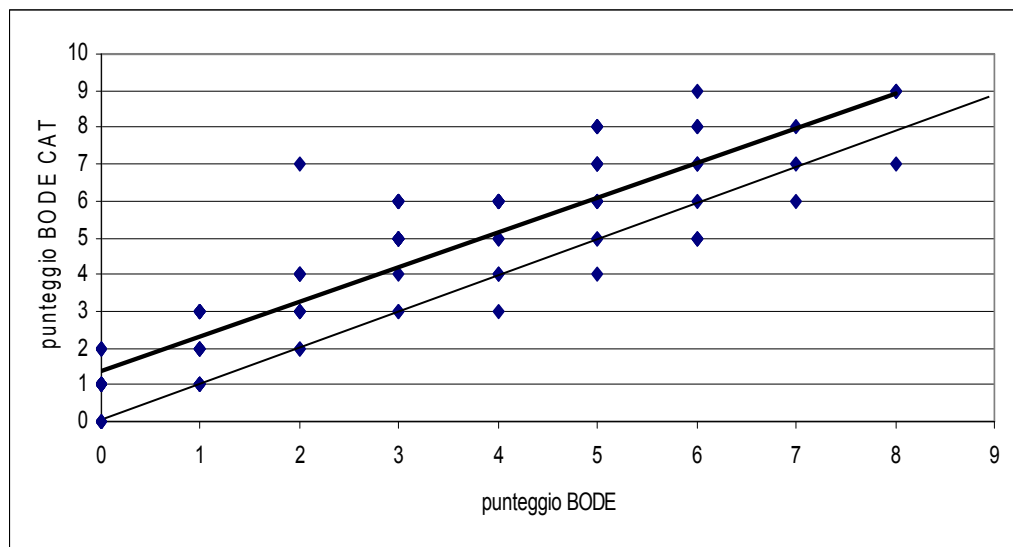


Figura 3: : Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra BODE e BODECAT (23 dei 33 punti del grafico rappresentano due o più pazienti) e linea di identità

Lo stesso dato è visibile quando i punteggi medi del BODE e del BODECAT sono messi a confronto: il BODECAT sovrastima il BODE di 1,5 punti con il 25% dei pazienti con punteggio BODE più elevato compreso tra 5 e 8 e il 25% dei pazienti con punteggio BODECAT più elevato compreso tra 6 e 9 (fig 4). La distribuzione dei dati presenta variabilità sovrapponibili.

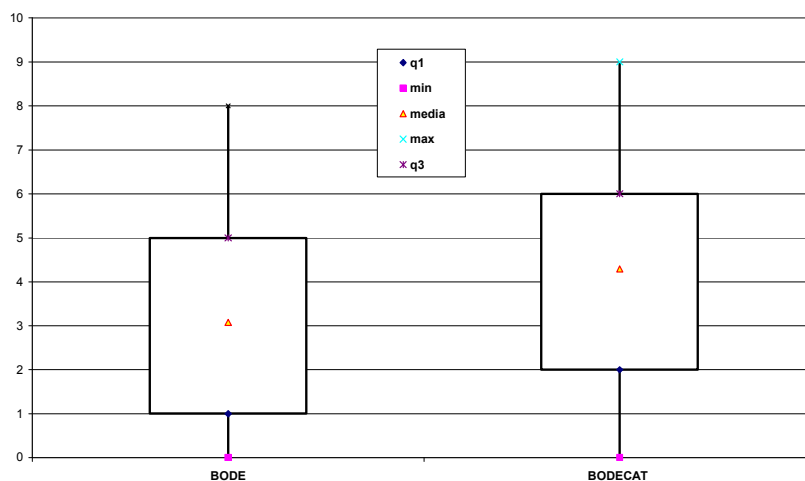


Figura 4: Box and whisker plot per i punteggi BODE e BODECAT

Le correlazioni del BODECAT con i singoli domini del BODE hanno mostrato una correlazione altamente significativa tra BODE e MMRC $p < 0.001$ (fig. 5) e tra BODE e FEV1 $p < 0.001$ (fig. 6) e una correlazione non significativa con il BMI (fig. 7).

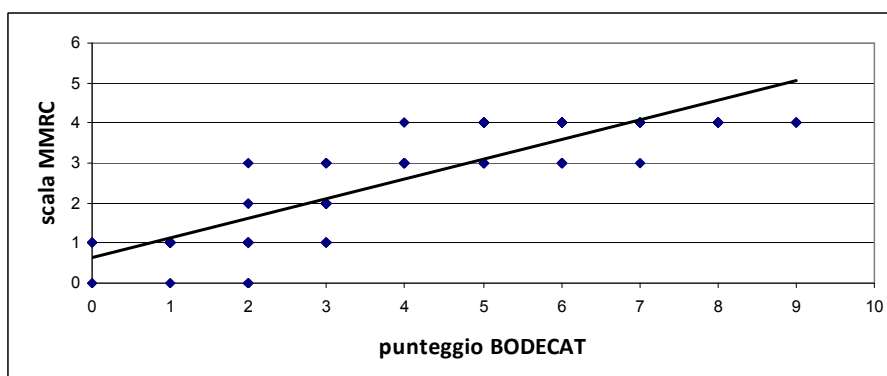


Figura 5: Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra punteggio BODECAT e scala MMRC (15 dei 21 punti del grafico rappresentano un numero di pazienti ≥ 2)

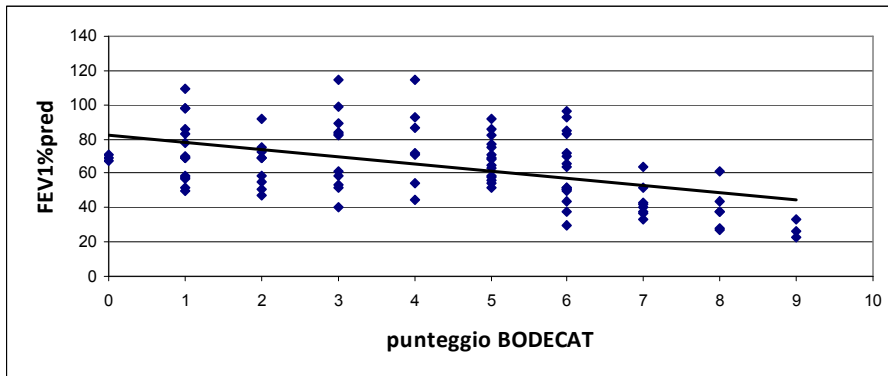


Figura 6: Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra punteggio BODECAT e FEV1%pred (6 degli 86 punti del grafico rappresentano, ognuno, due pazienti)

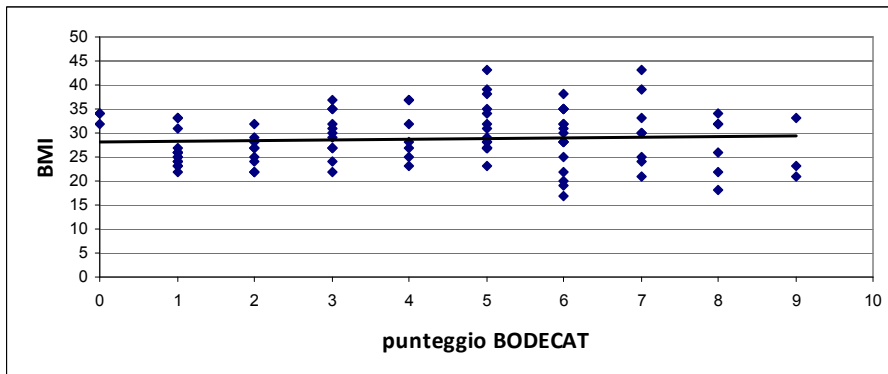


Figura 7: Grafico di dispersione dei dati relativi alla correlazione tra punteggio BODECAT e BMI (18 dei 74 punti del grafico rappresentano un numero di pazienti >=2)

L'analisi della varianza applicata al punteggio del BODECAT nei pazienti distribuiti secondo gli stadi GOLD della BPCO ha dimostrato una differenza significativa ($p < 0.001$) del parametro BODECAT nei vari stadi GOLD della patologia dimostrando il suo potere discriminante (fig. 8)

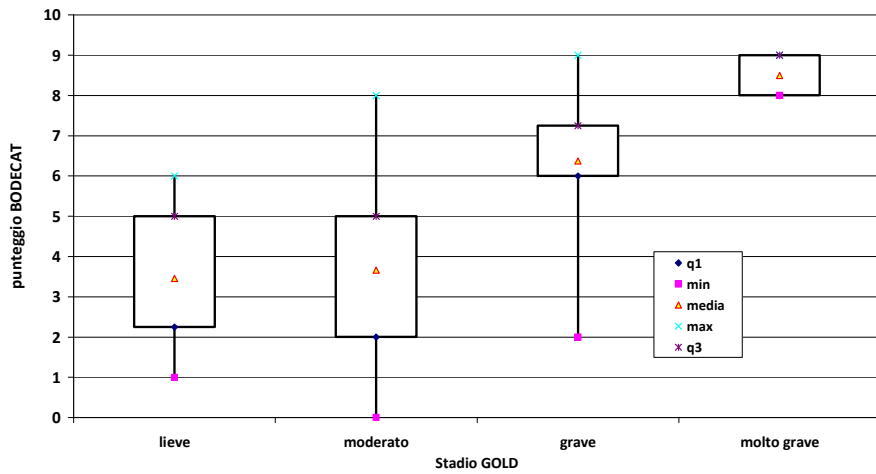


Figura 8: Box and whiskey plot del punteggio BODECAT all'interno dello Stadio GOLD

I dati del BODECAT in ultimo sono stati distribuiti in quartili, IL BODECAT differisce significativamente tra i quartili, i pazienti nel BODECAT quartile 3 sono in numero superiore rispetto agli altri quartili(fig. 9).

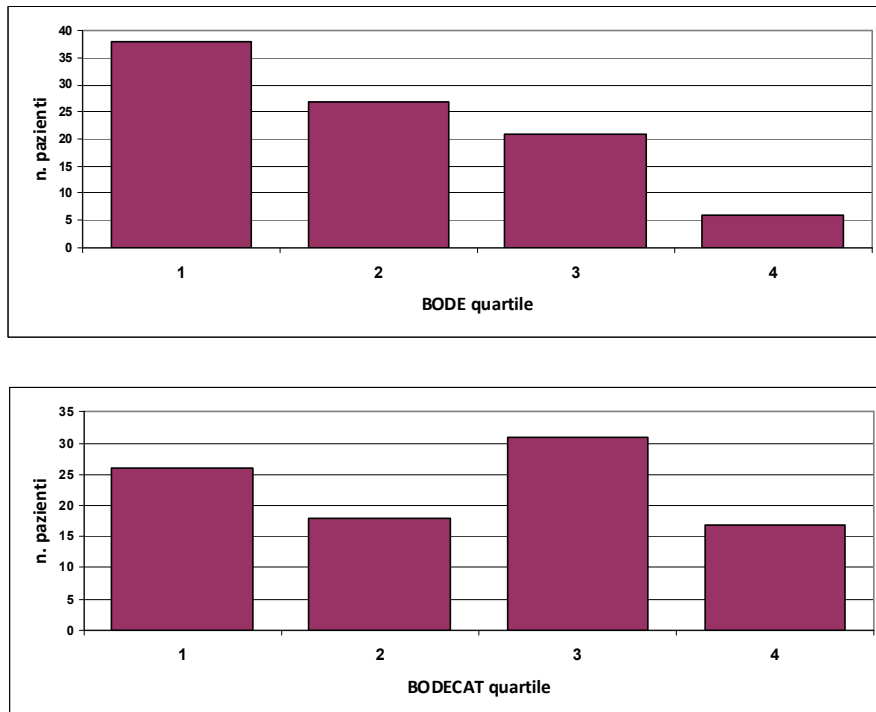


Figura 9: Distribuzione dei pazienti secondo i quartili dei punteggi del BODE e del BODECAT

I risultati che vengono di seguito descritti riguardano 36 pazienti che hanno seguito il programma di riabilitazione respiratoria. Le loro caratteristiche di base sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2: Caratteristiche della popolazione che partecipa al programma riabilitativo

Caratteristiche della popolazione	
Numero	36
Età	70,42 ± 7,28
Sesso	
maschi	23(63,9%)
femmine	13 (36,1%)
Fumatori	8 (22,2%)
Ex fumatori	17 (47,2%)
Non fumatori	11 (30,6%)

Nota: i dati sono espressi in numero e percentuale o in media ± deviazione standard

L'analisi statistica dei dati pre e post riabilitazione dei 36 pazienti che hanno seguito il programma riabilitativo mostra una differenza significativa per le variabili: FEV1%pred $p < 0,002$, scala MRC $< 0,02$, metri percorsi con il test del cammino $p < 0,004$, BODE index $p < 0,05$, punteggio CAT $p < 0,01$, punteggio BODECAT $p < 0,01$. I parametri BMI , punteggio scala BORG respiratoria e scala BORG muscolare non mostrano alcuna differenza significativa (tab 3).

La variazione media della percentuale di metri percorsi rispetto al teorico risulta essere pari al 12% per i pazienti con valore percentuale pre-riabilitazione minore dell'80% del predetto mentre per i pazienti con valore percentuale pre-riabilitazione maggiore dell'80% del predetto tale variazione media è pari al 3%.

Tabella 3: Confronto tra le medie delle variabili studiate su 36 pazienti prima e dopo riabilitazione

	Media \pm dev.st		Variazioni	Statistica test	p value
	Pre Riabilitazione	Post Riabilitazione			
BMI	30,25 \pm 5,26	29,67 \pm 5,55	-0,58	1,665	NS
FEV1%Pred	60,72 \pm 22,18	65,03 \pm 21,73	4,3	-3,36	<0,002
MRC	3,06 \pm 1,15	2,69 \pm 1,26	-0,37	2,499	<0,02
6MWD	366,22 \pm 74,45	389,94 \pm 76,07	23,72	-3,05	<0,004
BODE index	3,61 \pm 2,21	3,06 \pm 2,06	-0,55	2,71	<0,05
CAT	23,17 \pm 10,16	18,78 \pm 8,91	-4,39	4,81	<0,01
BODE CAT	4,92 \pm 2,45	4 \pm 2,29	-0,92	4,48	<0,01
BORG R	2,86 \pm 1,69	2,83 \pm 1,78	-0,03	0,124	NS
BORG M	2,5 \pm 2,01	2,5 \pm 1,75	0	0	NS

Il punteggio del BODECAT pre e post riabilitazione è stato correlato ai domini che compongono il BODE e alla scala BORG, parametri che possono essere sensibili alla riabilitazione respiratoria. La correlazione tra BODECAT e FEV1%pred è significativa $p < 0,01$, tra BODECAT e scala MRC è significativa $p < 0,01$, e BODECAT e metri percorsi con il test del cammino è significativa $p < 0,05$, non è significativa la correlazione tra BODECAT e Borg muscolare mentre la correlazione tra BODECAT e Borg respiratorio è significativa per i valori pre riabilitazione ma diventa non significativa dopo la riabilitazione (tab 4).

Tabella 4: Correlazione tra BODECAT e FEV1, MRC, Borg R, Borg M, metri WT

	Pre Riabilitazione			Post Riabilitazione		
	r	statistica test	p-value	r	statistica test	p-value
BODECAT-FEV1	-0,519	-3,54	<0,01	-0,536	-3,7	<0,01
BODECAT-MRC	0,866	10,1	<0,01	0,82	8,36	<0,01
BODECAT-Borg R	0,396	2,52	<0,05	0,329	2,03	NS
BODECAT-Borg M	0,078	0,46	NS	0,05	0,29	NS
BODECAT-metri WT	-0,342	-2,12	<0,05	-0,376	-2,37	<0,05

E' stata valutata la differenza del punteggio CAT, BODE e BODECAT prima e dopo riabilitazione nei 36 pazienti divisi in due classi in base alla gravità della patologia in relazione allo stadio GOLD: stadio lieve-moderato con FEV1%pred>50 e stadio grave-molto grave con FEV1%pred<=50. Per i tre parametri studiati vi è stata una riduzione dei punteggi dopo la riabilitazione in tutti i pazienti, con maggiore impatto per quelli con una patologia più grave: FEV1%pred<=50, In questi il CAT si è ridotto di 2,55 punti, il BODE di 1,18 e il BODECAT di 1,45. Per i pazienti con FEV1%pred> 50, la riduzione maggiore è stata per il CAT: 5,20 punti e differenze lievi sono state misurate per BODE e BODECAT: 0,28 e 0,68 rispettivamente (tab 5).

Tabella 5: Variazioni del punteggio CAT, BODE e BODE CAT per classi di severità del FEV1% pred

	FEV1% pred <=50		
	Media pre	Media post	Differenze
CAT	22,82	20,27	-2,55
BODE	5,82	4,64	-1,18
BODECAT	7,00	5,55	-1,45
	FEV1% pred > 50		
	Media pre	Media post	Differenze
CAT	23,32	18,12	-5,20
BODE	2,64	2,36	-0,28
BODECAT	4,00	3,32	-0,68

E' stata calcolata la percentuale di pazienti che hanno avuto la stessa variazione di punteggio del BODE dopo riabilitazione ed è emerso che nel 47, 22 % dei pazienti il BODE non si è modificato, nel 30,56% è

diminuito di un punto, nel 11,12% dei pazienti è diminuito da 2 a 5 punti e nell'11,11% dei pazienti è aumentato di un punto (fig. 10).

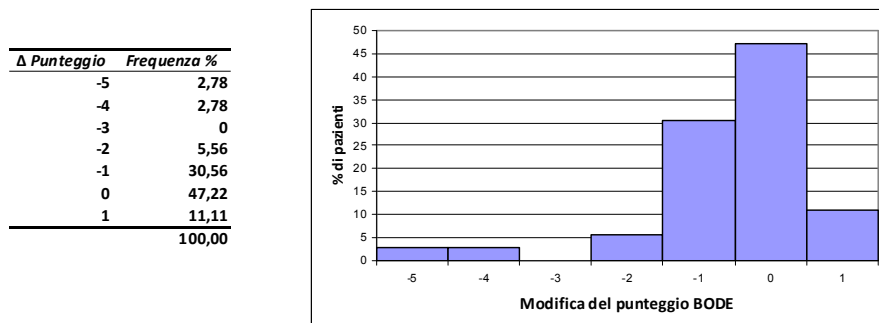


Figura 10: Distribuzione del cambiamento del punteggio BODE nei 36 pazienti dopo riabilitazione respiratoria

Lo stesso calcolo è stato fatto per il BODECAT. Il 44,44% dei pazienti non ha modificato il punteggio dopo riabilitazione, nel 27,78% si è ridotto di un punto e nel 25% dei pazienti si è ridotto da 2 a 5 punti. Nel 2,78% dei pazienti il punteggio è aumentato dopo riabilitazione (fig. 11).

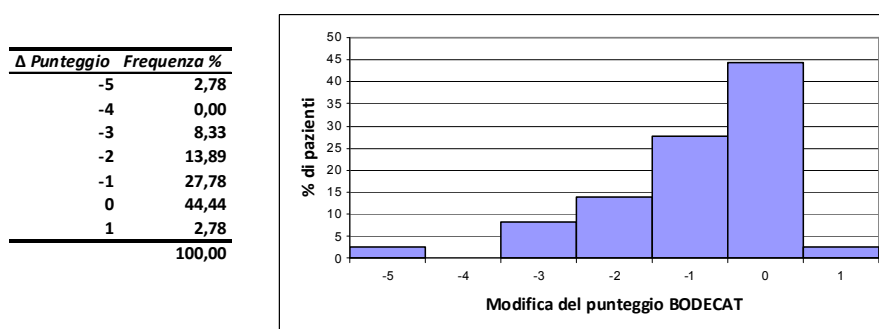


Figura 11: Distribuzione del cambiamento del punteggio BODECAT nei 36 pazienti dopo riabilitazione respiratoria

Tabella 6: Distribuzione dei 36 pazienti secondo le variazioni dei punteggi BODE e BODECAT prima e dopo riabilitazione

<i>Δ Punteggio</i>	<i>BODECAT</i>	<i>BODE</i>
-5	1	1
-4	0	1
-3	3	0
-2	5	2
-1	10	11
0	16	17
1	1	4
<i>Totale pazienti</i>	36	36

Nella tabella 6 si verifica che non vi sia differenza statisticamente significativa nelle distribuzioni del BODE e del BODECAT. Il test chi quadrato fornisce un valore della statistica test pari a 7,164 che, con 6 gradi di libertà, non è statisticamente significativo ($p=0,127$). Pertanto non vi è alcuna differenza tra le distribuzioni delle variazioni dei punteggi BODE e BODECAT prima e dopo riabilitazione.

DISCUSSIONE

Il BODE index è un indicatore composito di malattia che prende in considerazione la performance sistemica dei pazienti BPCO²¹. Studi precedenti hanno trovato che si tratta di un indice sensibile da utilizzare per valutare l'impatto delle esacerbazioni, la progressione della malattia²⁸, l'efficacia della riabilitazione respiratoria e il rischio di mortalità nei pazienti con BPCO²¹⁻²². I quattro domini che comprende sono semplici e rapidi da misurare ad eccezione del test del cammino che necessita di tempo e luoghi adeguati e di un operatore dedicato; ciò limita l'uso routinario del BODE del paziente nella pratica clinica

giornaliera. Il BODECAT mantiene i tre domini importanti tra cui l'espressione della natura sistemica della malattia, ma sostituisce i metri percorsi con il test del cammino, con il punteggio del questionario CAT, di facile e rapida compilazione da parte del paziente, permette di ottenere un indice rapido e affidabile dello stato di salute del paziente.

Il test del cammino in uno studio di Cardoso et al²⁹ è stato già sostituito con il valore assoluto del consumo d'ossigeno VO₂max o con il VO₂max percentuale del predetto ottenendo un'eccellente correlazione, lo studio non ha la finalità di ottenere un indice diverso anzi in questo caso la sostituzione avviene con un indice più complesso, ma supporta l'attendibilità di un indice più semplice come il BODE. La sostituzione con il CAT del test del cammino, che mostra una correlazione significativa $p < 0,005$ tra punteggio ottenuto e i metri percorsi, attesta la validità di un indice ancora più semplice che mantiene le stesse proprietà dell'indice descritto da Celli²¹.

La significatività delle correlazioni tra BODE e CAT trovata in questo studio $r = 0,478$, $p < 0,001$, è stata già riportata da Ladeira et al, in 50 pazienti nei quattro stadi GOLD in cui il questionario CAT è stato utilizzato per valutare l'impatto della malattia sulla qualità di vita in associazione al BODE. Il punteggio CAT e il punteggio BODE sono stati distinti in 4 classi, il punteggio totale e quelli delle singole classi correlavano significativamente tra di loro³⁰ tale risultato rafforzava la validità discriminativa del CAT e la sua importanza come complemento nella valutazione di quello che è il vero impatto della BPCO sulla vita quotidiana del paziente.

La validità e affidabilità di questo nuovo indice BODECAT per la valutazione dei pazienti BPCO è rilevabile dalla elevata significatività $p < 0,001$ che presenta sia con la scala MRC : $r = 0,874$ che con il FEV₁: $r = -0,487$, che indica la sua capacità a discriminare la gravità della malattia.

Tale dato è stato già validato per il CAT da Kim et al³¹ che hanno valutato in 60 pazienti BPCO ambulatoriali l'utilità e affidabilità del CAT. Questo mostrava una correlazione significativa con la scala MRC : $r = 0,554$, $p < 0,001$, con il FEV1 : $r = 0,323$, $p < 0,01$ e con il BODE : $r = 0,380$, $p = 0,003$ ma inferiore rispetto al BODECAT. Tale risultato supporta la superiore validità del BODECAT rispetto al CAT.

I dati ottenuti del BODECAT calcolato per la popolazione studiata presentavano una distribuzione di normalità e correlavano significativamente con il BODE: $p < 0,001$ mostrando però una sovrastima rispetto ai dati del BODE di circa un punto e mezzo. I valori medi e le deviazioni standard evidenziano l'aumento del punteggio del BODECAT rispetto al BODE di 1,5 punti con una percentuale pari al 73% di pazienti che presentano un punteggio BODECAT superiore al punteggio BODE.

In termini di validità discriminante la gravità della malattia, il BODECAT così come il CAT e il BODE mostra una tendenza a riflettere le differenze nella severità della BPCO. Pazienti con stadi di BPCO più severi riportavano un peggiore stato di salute misurato con il BODECAT e l'analisi della varianza mostra una differenza altamente significativa tra le medie dei punteggi del BODECAT nei gruppi di gravità. Quindi il punteggio BODECAT è in grado di individuare i pazienti con patologia più severa.

La distribuzione dei dati in quartili BODECAT mostra una grande variazione dello stato di salute in ciascun quartile con una maggiore concentrazione nel quartile 3 rispetto al 4. Questo risultato è uguale a quello riscontrato da Tsiligianni et al³² che hanno correlato il CAT ai BODE quartili ed hanno trovato che i pazienti nel quartile 3 avevano un CAT più elevato e riportavano un peggiore stato di salute rispetto ai pazienti del quartile 4. Una probabile spiegazione è che i pazienti BPCO con il peggiorare dei sintomi modificano il loro stile di vita riducendo

l'attività fisica, e svolgono poche attività che causano dispnea rispetto ai pazienti con una patologia più lieve. È stato dimostrato infatti che l'attività fisica si riduce già allo stadio GOLD II – BODE 1 evitando i pazienti già a quello stadio le attività correlate al cammino³³.

I pazienti con BPCO presentano sintomi come dispnea, fatica e intolleranza all'esercizio fisico. Con il progredire della malattia, questi sintomi spesso contribuiscono all'instaurarsi di un circolo vizioso negativo per cui il paziente riduce l'attività fisica a causa della dispnea e, quindi tende a perdere trofismo e forza dei muscoli periferici. Questa spirale negativa si rafforza anche attraverso fattori concausali quali ansietà e depressione. Il paziente sviluppa quindi disabilità, perdita dell'autonomia, limitazione nelle attività quotidiane, riducendo talvolta drammaticamente la propria qualità di vita³⁴. In aggiunta alla farmacoterapia, la riabilitazione respiratoria è raccomandata come componente integrale di cura per i pazienti con BPCO da moderata a severa³.

La Riabilitazione Respiratoria è stata definita come “ un intervento multidisciplinare e completo basato sull'evidenza, per pazienti con malattie respiratorie croniche , che sono sintomatici e spesso hanno una ridotta attività giornaliera. Integrata nel trattamento individuale del paziente, la riabilitazione respiratoria ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre i costi sanitari attraverso la stabilizzazione o il miglioramento delle manifestazioni sistemiche della malattia”³⁵. La presenza di sintomi invalidanti come dispnea, fatica e difficoltà o incapacità a svolgere le attività giornaliere nonostante una terapia medica ottimale è generalmente la principale preoccupazione del paziente, così come è di primaria importanza la misurazione degli outcomes alla fine del programma di riabilitazione respiratoria. I principali “outcomes centrati sul paziente” includono i sintomi, la

tolleranza allo sforzo e l'abilità a svolgere le attività giornaliere e la qualità di vita correlata allo stato di salute³⁵. Le modalità disponibili per misurare la capacità o la tolleranza all'esercizio fisico variano da semplici, a basso costo: tests del cammino, al test da sforzo cardio-respiratorio ad alto costo e tecnologia. Il test del cammino di 6 minuti (6MWT) è un test pratico semplice che richiede un corridoio di 30 metri ma nessuna attrezzatura per l'esercizio o un training avanzato per i tecnici, riflette un'attività svolta giornalmente dalla maggior parte delle persone, camminare con il proprio passo. Il test deve seguire una procedura più possibile controllata e standardizzata dato che certi aspetti metodologici possono influire sui risultati. Tra questi i più importanti sono l'esperienza del tecnico che esegue il test, l'incoraggiamento, il tipo di percorso: rettilineo o ovale, la motivazione e la familiarità con il test²⁶. Il test è sensibile ai cambiamenti dopo riabilitazione respiratoria e un aumento dei metri percorsi: minima importante differenza (MID) > 54 metri (con 95% intervallo di confidenza 37-71 metri) è stata stimata clinicamente significativa³⁷. Più recentemente una distanza di 35 metri (95% intervallo di confidenza 19- 45 metri) è stata identificata avere un importante effetto nei pazienti BPCO³⁸.

L'analisi statistica dei dati sulla variazione dei metri percorsi prima e dopo riabilitazione ha dato una differenza significativa $p < 0,05$ nonostante la misura assoluta di 23,72 metri sia inferiore a quella riportata da Phuan³⁸. Ciò probabilmente perché le variabili correlate al paziente come la motivazione momentanea, un diverso effetto training , uno stato ansioso durante l'esecuzione possono avere influito sui risultati, nonostante la standardizzazione nell'esecuzione del test, eseguito con lo stesso tecnico e sullo stesso percorso. L'utilizzo pertanto di un indice di riferimento che non risente di queste variabili è utile e auspicabile, per dare un'indicazione più precisa sui risultati del programma riabilitativo.

La bassa correlazione tra i questionari relativi alla qualità di vita e i metri percorsi con il test del cammino nello studio di Phuan non permetteva di stabilire la minima importante differenza, pertanto nei pazienti più severi in cui la distanza percorsa era inferiore a 200 metri, si poteva più ragionevolmente valutare l'efficacia basandosi sul cambiamento percentuale piuttosto che su un numero di metri stabiliti. Un cambiamento del 10% è stato stabilito clinicamente importante nei pazienti BPCO³⁸.

I nostri 36 pazienti pertanto sono stati divisi in due gruppi in base alla percentuale di metri percorsi rispetto al teorico nella fase pre-riabilitativa, ovvero pazienti con valori > 80% e pazienti con valori < 80%, nel primo gruppo la variazione media post-riabilitativa è stata del 3% mentre nel secondo gruppo la variazione media è stata del 12%. Ciò dimostra che nei pazienti più gravi è opportuno misurare la percentuale di variazione rispetto al predetto piuttosto che i metri percorsi in assoluto e che la riabilitazione respiratoria ha un effetto più significativo nei pazienti più gravi con un maggiore grado di compromissione dovuto alla malattia.

La Qualità di Vita è un'altro importante outcome centrato sul paziente che deve essere misurato nei programmi di riabilitazione respiratoria^{35,39}. La qualità di vita è alterata nella BPCO e deve essere misurata con gli strumenti adatti perché i markers di severità della malattia come il FEV1 spesso non correlano con la percezione dei pazienti della loro qualità di vita e in aggiunta, i miglioramenti dello stato di salute che seguono gli interventi terapeutici non sempre correlano con i cambiamenti delle variabili fisiologiche⁴⁰. Gli strumenti usati correntemente per misurare la qualità di vita sono i questionari nei quali i pazienti riportano come loro sentono che la malattia incide sulla loro vita. Il questionario CAT si è dimostrato un indice sensibile e valido per monitorare i cambiamenti dello stato di salute dopo riabilitazione

respiratoria e la riduzione trovata del punteggio medio CAT di 4,9 dopo riabilitazione è simile a quello riportato da Stucky⁴¹ in cui la riduzione del punteggio CAT andava da 4,5 punti a 5 punti nei due gruppi di severità studiati. Dodd et al⁴² rilevano un cambiamento medio inferiore del punteggio CAT dopo riabilitazione da 2.9 a 3.8 in due gruppi di pazienti che riferivano: di stare leggermente meglio o di stare molto meglio.

Nello studio di Jones et al⁴³. la variazione del punteggio medio del CAT è di 2,2 ed è superiore alla minima differenza clinicamente importante (MICD) di 1,6 unità e gli autori concludono pertanto che il CAT è uno strumento sensibile per valutare l'impatto dei programmi di riabilitazione

Il FEV1% pred, altro marker significativo di severità della malattia che non sempre correla con i sintomi e con il miglioramento dello stato di salute, ha mostrato una differenza significativa $p < 0,002$ con una variazione del 4,3% del post rispetto al valore pre riabilitazione, questo risultato è legato all'allenamento muscolare e agli esercizi respiratori mirati che hanno modificato la compliance respiratoria spostando la respirazione ad un livello più basso riducendo così l'iperinsufflazione polmonare e migliorando l'espiazione. Altro dato che sottolinea sempre più l'importanza dell'allenamento nel migliorare la tolleranza allo sforzo è la scala della dispnea MRC in cui il paziente valuta la propria condizione respiratoria che è risultata significativamente differente dopo riabilitazione $p < 0,02$.

Il BODE è stato già riconosciuto come un indice in grado di misurare oggettivamente gli effetti della riabilitazione polmonare nei pazienti BPCO, la variazione di un'unità è stata definita clinicamente significativa perché implica una differenza nei suoi componenti di un'ampiezza larga a sufficienza da influenzare gli outcomes clinici²². Il confronto tra le medie del valore del BODE pre e post riabilitazione rileva una differenza

significativa con una variazione di - 0,55, partendo da un valore medio di 3,61. Tale dato è inferiore alla variazione media del BODE pari a 0,9, dello studio di Celli, dove i pazienti avevano una patologia più severa con un valore medio iniziale di BODE di 5,09.

Il BODECAT è un indice che ha tutte le caratteristiche per essere validato per riflettere la risposta alla riabilitazione respiratoria, contiene tutti gli indici sensibili che migliorano significativamente con la riabilitazione : il FEV1%pred, la scala MRC e il CAT. Correla significativamente con il test del cammino pre e post riabilitazione sostenendo così la possibilità di sostituirsi ad esso come indice valido per monitorare i cambiamenti dopo riabilitazione senza essere influenzato da variabili individuali o esterne. Correla inoltre con il FEV1%pred pre e post, indicando così di essere in grado di catturare anche le variazioni fisiologiche spirometriche, correla infine con la scala MRC che si modifica con l'aumentare della tolleranza allo sforzo basale. Non correla invece con il punteggio BORG muscolare e respiratorio perché probabilmente questo valuta i sintomi durante test del cammino e quindi soggetti a grande variabilità.

L'impatto della riabilitazione è superiore nei pazienti più gravi con FEV1%pred \leq 50, le differenze tra CAT, BODE e BODECAT prima e dopo riabilitazione sono clinicamente significative. La diminuzione del valore medio del CAT pari a 2,55 supera la MICD che è pari a 1,6. Per il BODE e per il BODECAT sono stati osservati decrementi dei valori medi superiori all'unità mostrandosi così indici sensibili che possono essere utilizzati di routine per valutare gli effetti della riabilitazione. I pazienti con BPCO lieve-moderata mostrano una riduzione significativa del CAT post riabilitazione pari a 5,20, superiore a quella riscontrata nel gruppo di maggiore gravità pari a 2,55. Tale dato non è però confermato dal BODE e dal BODECAT che non raggiungono la minima differenza clinicamente significativa di un'unità. La riabilitazione nei pazienti con

FEV1%pred > 50 modifica notevolmente il CAT che è un questionario correlato ai sintomi e alla percezione dei pazienti della loro qualità di vita. Tale miglioramento dello stato di salute che segue gli interventi terapeutici non sempre correla con i cambiamenti delle variabili fisiologiche⁴⁰ o influisce significativamente su altri parametri come i metri percorsi con il test del cammino o il FEV1 indici compresi nel BODE.

Il BODECAT nonostante contenga il CAT non si modifica in maniera clinicamente significativa, gli altri parametri pertanto influiscono sul risultato in maniera determinante.

Il BODECAT è stato messo a confronto con il BODE per calcolare la percentuale di pazienti che hanno avuto la stessa variazione di punteggio dopo riabilitazione considerando la variazione significativa di un'unità. La percentuale di pazienti in cui il BODE e il BODECAT si riduceva di 2 punti è stata rispettivamente il 5,5% e il 13%, in cui si riduceva di 1 punto il 30% e il 28%, in cui non si modificava il 47% e il 44% e in cui peggiorava l'11% e il 3%. Tali dati differiscono da quelli riportati da Celli⁴³ in cui il 25% riduceva il BODE index di 2 punti, il 47% di 1 punto, il 22% non mostrava alcun cambiamento e il 7% peggiorava dopo riabilitazione.

La differenza è sempre da riportare al tipo di pazienti studiati da Celli con BPCO più severa e quindi più sensibili alla riabilitazione così come risulta dai dati, quando si considera una classe di punteggio di partenza più elevata sia per il BODE che per il BODECAT.

Lo studio della distribuzione dei pazienti secondo le variazioni dei punteggi BODE e BODECAT prima e dopo riabilitazione non ha mostrato alcuna differenza significativa avvalorando ancor più l'ipotesi iniziale dello studio: il BODECAT contiene le stesse caratteristiche del BODE, è valido e affidabile, ha lo stesso potere discriminante e può essere usato

con la stessa attendibilità nella pratica clinica giornaliera per la valutazione dello stato di salute dei pazienti BPCO. Inoltre è un indice sensibile nel riflettere e quantificare gli effetti della riabilitazione valutando rapidamente i risultati così come misure dello stato di salute più complessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mathers CD, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Geneva: WHO; 2005.
2. Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, et al. Global Burden of Disease 2000: Version 2 Methods and Results. Geneva, World Health Organization, 2000; 1-108.
3. Global strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2010: 2010.
4. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946
5. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1983; 1980; 93: 391-398.
6. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 612-620
7. Vale F, Reardon JZ, ZuWallack RL. The long term benefits of outpatients pulmonary rehabilitation on exercise endurance and quality of life. *Chest* 1993; 103: 42-45.
8. Reardon J, Awad E, Normandin E, Vale F, Clark B, ZuWallack RL. The effect of comprehensive outpatients pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994; 105: 1046-1052.
9. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.
10. Tsiligianni I, Kocks Jtzanakis N, Sifakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review of meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J* 2011, 20(3): 257-268
11. Jones PW, Quirk FH, Baverystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991, 85(suppl B) 25-31

12. William JE, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MD. Development of a selfreported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR), *Thorax* 2001, 56(12). 954
13. Van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hachen NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003, 1:13.
14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund L, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, 34: 648- 665.
15. Stucki A, Stuck G, Cieza A, Schuumans MM, Kostanjevec N, Ruof J. Content comparison oh health-related quality of life instruments for COPD. *Respir Med* 2007, 101(6): 113-1122.
16. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, Tabberer M, Leidy NK. Tests of the Responsiveness of the COPD Assessment Test Following Acute Exacerbation and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 2012; 142(1): 134-140
17. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction in hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 585-591
18. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, et al. Functional status following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118: 697-703
19. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Am J Med* 2000; 109: 207-212
20. Guell R, Casan RP, Belda J, Sangenis M, et al. Long term effects of outpatients rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000; 117:976-983.
21. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012
22. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630-636

23. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic pulmonary obstructive disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244
24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381
25. Lacasse Y, Wong E, Guyatt G, et al. Health status measurements instruments in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 1997; 4: 152-164
26. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117
27. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-61
28. Cote C G, Dordelly L J, Celli BR Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes. *CHEST* 2007; 131: 696-704
29. Cardoso F, Tufanin A T, Colucci M, Nascimento O, Jardim J R. Replacement of the 6-min Walk Test with Maximal Oxygen Consumption in the BODE Index Applied to Patients with COPD. An Equivalency Study. *CHEST* 2007; 132: 477-482
30. Ladeira I T, Gomes T, Ribeiro C, Guimaraes M, Taveira N. The Overall Impact of COPD BODE Index: A Correlatio?. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 2012: A 1510
31. Kim Y E, Lee S S, Kim C Y, Lee S H, Lim SJ, Cho H J, Jeong Y Y, Kim H C, Hwang Y S, Lee J D. The Usefulness of the chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Tuberc Respir Dis* 2011; 71: 271-277
32. Tsiligianni I G, Van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks J WH, Karagiannis K, Siafakas N, Tzanakis N. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12 : 20-29
33. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 262-272

34. Reardon J, Casaburi R, Morgan M et al. Pulmonary Rehabilitation for COPD. *Respir Med* 2005; 99: S 19- S 27
35. Nici L, Donner C, Wouters E et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413
36. Sciruba F, Criner G J, Shing M I, et al. Six-Minute walk distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1522-1527
37. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278-1282
38. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 637-643
39. Ries AI, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary Rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence –based clinical practice guidelines. *CHEST* 2007; 131: 4S-42S
40. ZuWallack RL, Haggerty MC, Jones P. Clinically meaningful outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004; 117: 49S-59S
41. Stucki A, van der Feijst. Changes in the CRQ, CAT and updated BODE Index by pulmonary rehabilitation. *Rehabilitation 2011; Assemblée Annuelle commune des SSP, SSQRL et SST Interlaken*
42. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425-429
43. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P et al. Tests of the responsiveness of the COPD Assessment Test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *CHEST* 2012; 142(1): 134-140.