

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO

**IMPACTO DA VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA
EM INDIVÍDUOS COM DPOC, IC E *OVERLAP* [DPOC-IC] COMPARADA A
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS DURANTE O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR**

**IMPACT OF VENTILATION VARIABILITY AND VENTILATORY EFFICIENCY IN
INDIVIDUALS WITH COPD, HF, AND *OVERLAP* [COPD-HF] COMPARED TO
HEALTHY SUBJECTS DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST**

MARCOS VINICIUS DE SOUSA FERNANDES

Anápolis, GO

2022

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO

**IMPACTO DA VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA
EM INDIVÍDUOS COM DPOC, IC E *OVERLAP* [DPOC-IC] COMPARADA A
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS DURANTE O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR**

**IMPACT OF VENTILATION VARIABILITY AND VENTILATORY EFFICIENCY IN
INDIVIDUALS WITH COPD, HF, AND *OVERLAP* [COPD-HF] COMPARED TO
HEALTHY SUBJECTS DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST**

MARCOS VINICIUS DE SOUSA FERNANDES

Dissertação apresentada à Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA para a obtenção do título de Mestre em Movimento Humano e Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Anápolis, GO

2022

F363

Fernandes, Marcos Vinicius de Sousa.

Impacto da variabilidade da ventilação e eficiência ventilatória em indivíduos com DPOC, IC e OVERLAP [DPOC-IC] comparada a indivíduos saudáveis durante o teste de esforço cardiopulmonar / Marcos Vinicius de Sousa Fernandes - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2022.

64 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás, 2022.

1. Intolerância ao exercício 2. Capacidade de Exercício
3. Resposta Ventilatória I. Chiappa, Gaspar Rogério da Silva . II. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte

Elaborado por Hellen Lisboa de Souza CRB1/1570



FOLHA DE APROVAÇÃO

**IMPACTO DA VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO E A EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA
EM INDIVÍDUOS COM DPOC, IC E OVERLAP (DPOC-IC) COMPARADA A PESSOAS
SAUDÁVEIS DURANTE O TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR
MARCOS VINÍCIUS DE SOUSA FERNANDES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Aprovado em 26 de agosto de 2022.

Banca examinadora

Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Prof. Dr. Gerson Cipriano Júnior

Prof. Dr. Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por abençoar e iluminar o meu caminho, me dando sabedoria e confiança para superar todos os obstáculos que surgiram no meu caminho. Também gostaria de demonstrar gratidão ao meu orientador, Dr. Gaspar Chiappa pela paciência, confiança, pelos conselhos, ensinamentos e por tornar esse sonho possível. Meus sinceros agradecimentos e admiração.

Um agradecimento especial aos meus pais, Rosirene de Sousa Fernandes e Mario Adriano Fernandes, aos meus irmãos, Mario Henrique de Sousa Fernandes e Pedro Igor de Sousa Fernandes e, também, a minha namorada, Jordana Almeida Lopes por me apoiar nos momentos mais difíceis e por sempre me motivar e incentivar na realização dos meus sonhos. A presença de vocês na minha vida me engrandece e me dá força para enfrentar qualquer desafio.

RESUMO

Introdução: A elevação das demandas perfusivas musculares respiratórias durante o exercício, secundariamente ao aumento do trabalho resistivo e elástico, pode provocar alterações na dinâmica da resposta ventilatória, afetando a variabilidade da ventilação (vV'_E) e da eficiência ventilatória na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca (IC), overlap (DPOC-IC).

Objetivo Principal: Analisar o impacto da vV'_E durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECPI) em indivíduos com DPOC, IC, overlap comparado a controles saudáveis (**estudo 1**); e, considerando que o aumento do espaço morto é a chave para as alterações fisiopatológicas da DPOC, levantamos a hipótese de que o aumento do intercepto $V'_E-V'CO_2$ poderia estar associado a um maior aumento da vV'_E e, conseqüentemente, à redução da inclinação $V'_E-V'CO_2$ (**estudo 2**).

Métodos: Os participantes foram submetidos a um teste cardiopulmonar incremental (TCPI) e avaliação da função pulmonar em repouso. A vV'_E foi avaliada pela análise de Poincaré, normalizados pelo número de pontos na ventilação minuto, volume corrente e frequência respiratória. A ineficiência ventilatória foi representada por parâmetros que refletem o nadir e a inclinação $V'_E-V'CO_2$ (região linear) e o intercepto do gráfico $V'_E-V'CO_2$. Suas correlações com vV'_E e tolerância ao exercício foram avaliadas.

Resultados: O estudo 1 demonstrou que combinação da DPOC com IC pode exacerbar a variabilidade da ventilação. O estudo 2 sugere que o aumento da ineficiência da ventilação está diretamente associado a maior resposta da vV'_E .

Conclusão: Os dados dos estudos demonstram que indivíduos com DPOC podem apresentar alterações significativas da eficiência ventilatória bem como na resposta da vV'_E .

Palavras-chave: Intolerância ao Exercício; Capacidade de Exercício; Resposta Ventilatória.

ABSTRACT

Background: The increase in respiratory muscle perfusion demands during exercise, secondary to the increase in resistive and elastic work, can cause changes in the dynamics of the ventilatory response, affecting the variability of ventilation (vV'_E) and ventilatory efficiency in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure (HF), and overlap (COPD-HF).

Main Objective: To analyze the impact of vV'_E during the incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) in individuals with COPD, HF, overlap compared to healthy controls (**study 1**); and, considering that the increase in dead space is the key to the pathophysiological changes in COPD, we hypothesized that the increase in the V'_E - $V'CO_2$ intercept could be associated with a greater increase in vV'_E and, consequently, with a reduction gives the slope V'_E - $V'CO_2$ (**study 2**).

Methods: Participants underwent an ICP and lung function assessment at rest. vV'_E was evaluated by *Poincaré* analysis, normalized by the number of points in minute ventilation, tidal volume, and respiratory rate. Ventilatory inefficiency was represented by parameters that reflect the nadir and V'_E - $V'CO_2$ slope (linear regression) and the intercept of the V'_E - $V'CO_2$ graph. The correlations with vV'_E and exercise tolerance were evaluated.

Results: Study 1 demonstrated that the combination of COPD and HF can exacerbate ventilation variability. Study 2 suggests that the increase in ventilation inefficiency is directly associated with a greater vV'_E response.

Conclusion: Data from the studies demonstrate that individuals with COPD can present significant changes in ventilatory efficiency as well as in vV'_E response.

Lista de figuras

- Figura 1. Um exemplo de oscilação da ventilação durante o exercício incremental. 15
- Figura 2. Respostas teóricas do $V'_E-V'CO_2$ (A) e da ventilação em relação a produção de $V'CO_2$ (B). 16

Lista de abreviaturas e siglas

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

IC – Insuficiência Cardíaca

V'_E – Ventilação minuto

$V'\text{CO}_2$ – Produção de dióxido de carbono

$V'_E \cdot V'\text{CO}_2$ – Equivalente ventilatório de dióxido de carbono

VO_2max – Consumo máximo de oxigênio

VPEF – Volume Pulmonar Expiratório Final

CaO_2 – Conteúdo arterial de oxigênio

VO_2 – Consumo de oxigênio

TCPE – Teste cardiopulmonar

PaCO_2 – Pressão arterial de CO_2

V_D – Volume do espaço morto

V_T – Volume corrente

V_D/V_T – Relação volume corrente – espaço morto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	A abordagem multifatorial da intolerância ao esforço	13
2.2	Variabilidade da ventilação	14
2.3	Eficiência da ventilação	16
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral	19
3.2	Objetivos específicos	19
4	METODOLOGIA	20
5	ESTUDO 1	21
5.1	INTRODUÇÃO	21
5.2	MÉTODOS	22
5.3	RESULTADOS	23
5.4	DISCUSSÃO	23
5.5	CONCLUSÃO	23
5.6	REFERÊNCIAS DO ESTUDO 1	24
5.7	TABELAS	25
5.8	FIGURAS	26
6	ESTUDO 2	27
6.1	INTRODUÇÃO	28
6.2	MÉTODOS	29
6.3	RESULTADOS	32
6.4	DISCUSSÃO	33
6.5	CONCLUSÃO	36
6.6	REFERÊNCIAS DO ESTUDO 2	37
6.7	TABELAS	39
6.8	FIGURAS	41
7	REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO	44
8	ANEXO	49
9	APÊNDICES	59

1. INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) são exemplos de doenças pulmonares que acometem os indivíduos e tem como principal característica a obstrução do ar nos pulmões. A DPOC é causada pela perda funcional dos bronquíolos (1) e, conseqüentemente, pode estar relacionada com difusão insuficiente de oxigênio, fraqueza muscular torácica, intolerância ao exercício, fadiga e dispnéia, que são as manifestações clínicas mais frequentes (1,2). Ainda, a DPOC também pode estar associada a insuficiência cardíaca (IC), que partilha sinais e sintomas semelhantes (2).

Comumente a DPOC e a IC podem cursar juntamente com um quadro de sintomas de hipertensão pulmonar (3), e uma sobreposição das duas doenças, chamada de síndrome de *overlap* (DPOC-IC), o que pode acarretar um aumento de até de 50% os riscos para a mortalidade (4). Esse achado pode ser explicado pela associação do comprometimento pulmonar e cardíaco (5). Vale ressaltar que, a prevalência de IC em pacientes com DPOC é superior a 20% e a DPOC na IC é entre 20-32% (6).

É importante mencionar que, a DPOC e IC têm múltiplas manifestações clínicas, o que se torna viável a criação de estratégias para reabilitação cardiopulmonar com intuito de promoção da saúde. Estudos recentes (7,8) têm focado em estratégias para análise de variáveis cardiorrespiratórias como um meio de detecção para uma melhor avaliação desses pacientes (9).

A variabilidade da ventilação tem se destacado como parâmetro de detecção de padrões respiratórios instáveis durante o exercício, observada a partir da análise de *Poincaré* (10). Vale ressaltar que a oscilação ventilatória durante o exercício está relacionada com uma maior variabilidade da frequência respiratória e, portanto, se apresenta mais elevada em indivíduos com DPOC (10).

A eficiência ventilatória também mostrou-se como uma ferramenta útil no prognóstico desses pacientes (9), sendo determinada pelas proporções da ventilação minuto ($\dot{V}E$) e produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) (11), a relação entre as duas variáveis, conhecida como $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ tornou-se um parâmetro de análise da resposta ao exercício em indivíduos com alterações respiratórias (11) e cardiovasculares (12), além de ajudar a determinar os mecanismos de intolerância ao exercício (13).

O impacto da DPOC e IC na eficiência ventilatória durante o exercício tem sido bastante discutido na literatura (14), evidenciando que os indivíduos não apresentam uma eficiente absorção de oxigênio e um bom volume expiratório forçado, ou seja, mostram uma dificuldade respiratória (15), conhecida como ineficiência da ventilação. Essa resposta está associada a um aumento da inclinação da reta do $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$, podendo gerar aumento da frequência respiratória e um baixo volume corrente, frente a demanda exigida (12,16). Estudos recentes (12,16,17) têm demonstrado associação direta entre a ineficiência da ventilação com a dispneia e baixa tolerância ao exercício, em pacientes tanto com DPOC quanto com IC.

Além disso, pacientes diagnosticados com DPOC de moderada a avançada também possuem importantes prejuízos na capacidade vital forçada, na difusão de monóxido de carbono e baixo consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) que, ao longo do tempo, determinam um maior declínio e cronicidade da doença (18). Diante do exposto, uma ineficiência respiratória é comum nestes pacientes e, curiosamente, evidências comprovam que a prática regular de atividades ou exercícios físicos podem melhorar o quadro clínico da doença, aumentando a expectativa e qualidade de vida dos pacientes (19,20).

Até onde sabe-se, este é o primeiro estudo em comparar a eficiência ventilatória de indivíduos sem DPOC contra pacientes com diagnósticos de DPOC. Por fim, o objetivo do estudo é analisar o impacto da variabilidade da ventilação através da análise de Poincaré e da eficiência da ventilação durante o teste de esforço cardiopulmonar em indivíduos com DPOC, IC e overlap [DPOC-IC] comparada a indivíduos saudáveis.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. *A abordagem multifatorial da intolerância ao esforço*

O estudo da intolerância ao exercício físico é uma investigação comum nas doenças que afetam os pulmões e coração. A DPOC e a IC estão associadas com progressiva intolerância ao exercício (2) e, com maior índices de mortalidade (21). Os determinantes fisiopatológicos fundamentais são tradicionalmente relacionados a um crônico desbalanço entre as necessidades ventilatórias elevadas e a reduzida capacidade de atendê-las (22). Pacientes com DPOC comumente apresentam o fenômeno de hiperinsuflação dinâmica, com um progressivo aprisionamento aéreo e elevação do volume pulmonar expiratório final (VPEF). Embora a natureza exata destes ajustes ainda seja desconhecida, é provável que o mecanismo básico seja tempo-dependente, com o aumento da resistência ao fluxo aéreo, e a perda da elastância pulmonar, determinando um tempo expiratório progressivamente insuficiente para a expiração do volume previamente inalado (23).

Novas linhas de evidência demonstraram, nas últimas duas décadas, que outros aspectos, além da limitação ventilatória, estão associados com a redução na tolerância ao esforço nessas populações (24). O comprometimento da musculatura periférica, em particular, vem sendo sistematicamente descrito em pacientes com DPOC e IC (24–28). Diversos mecanismos poderiam estar envolvidos na disfunção e atrofia muscular esquelética: destreinamento, estado pró-inflamatório sistêmico, estresse oxidativo, alterações nutricionais, uso de medicamentos e, em particular, hipóxia tissular crônica - seja por redução do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e/ou perfusão periférica insuficiente para as demandas energético-metabólicas (24–28). Independente do mecanismo exato, cerca de 2/3 dos pacientes com DPOC, assim como na IC, interrompem o exercício com “dor muscular” como sintoma limitante ou adjuvante (29). Com bases nestas evidências, a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* consideraram a disfunção muscular esquelética como alvo prioritário de pesquisa clínica na DPOC (30).

2.2. Variabilidade da ventilação

A resposta da ventilação durante o exercício tem sido amplamente estudada (31–33), principalmente após o desenvolvimento de instrumentos eficazes. O teste de exercício cardiopulmonar incremental tem mostrado um comportamento da ventilação curvilíneo quando se usa intensidade acima do limiar anaeróbico (34). A relação da curva ventilação *versus* tempo em algumas condições como na IC e/ou na DPOC não obedecem estritamente a este padrão fisiológico e podem exibir oscilações, inconstantes na resposta da ventilação, podendo haver variação de volume corrente e de frequência respiratória. A presença de oscilações ventilatórias durante o teste cardiopulmonar, tem sido denominada de oscilação da ventilação do exercício, ou ventilação periódica, a qual tem sido caracterizada como um aumento da variabilidade da ventilação (ver Figura 1). Esse comportamento demonstra uma variação cíclica da resposta da ventilação sem que haja interposição de apneia, como se pode verificar na figura 1.

Essa resposta tem sido considerada como um importante marcador de desfecho adverso cuja prevalência pode variar de 25 a 31% dos pacientes com IC, 30-40% na DPOC e podendo chegar até 50% em pacientes *overlap* dependendo dos critérios utilizados para defini-la (35) e independentemente da presença de outros clássicos parâmetros prognósticos (36).

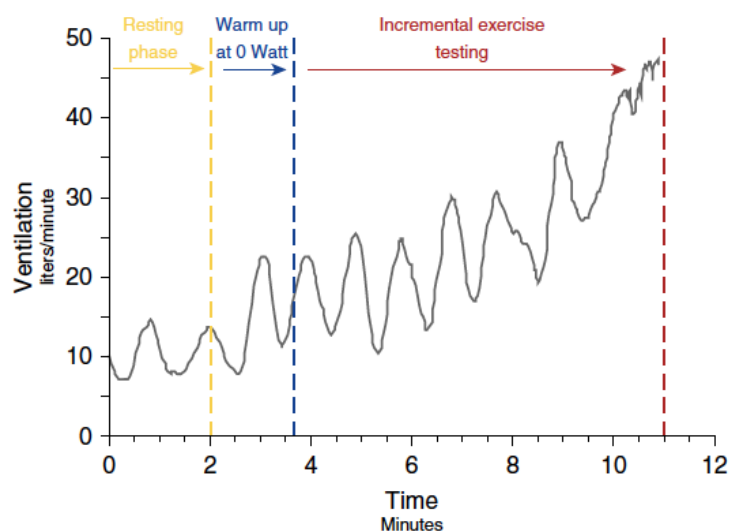


Figura 1. Um exemplo de oscilação da ventilação durante o exercício incremental na insuficiência cardíaca crônica por fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida. O eixo x indica o tempo em minutos dividido em três fases: Estágio de repouso de 2 minutos, segmento de aquecimento de 2 minutos a 0 W e fase de exercício incremental. Fase de repouso: ventilação minuto medida durante a fase de repouso, na posição sentada. Aquecer em 0 Watt: fase de pedalada a 0 W, antecipando o período de exercício incremental. Exercício incremental teste: o período de exercício em uma bicicleta. Para pacientes com insuficiência cardíaca, um protocolo de rampa é usado com incrementos de 10 W a cada 1 minuto. Eixo y: a ventilação minuto foi medida durante três fases (37).

A detecção desse comportamento não é exclusiva da IC. Estudos tem demonstrado detecção em pacientes com DPOC (38) e aqueles com a síndrome de overlap (39), afetando a eficiência da ventilação (40–42). A presença da oscilação da ventilação, ou seja, aumento da variabilidade da ventilação, pode repercutir um aumento no trabalho da ventilação, o qual tem sido evidente através de um padrão de ventilação menos eficiente, o que sugere um maior trabalho muscular respiratório e, portanto, um maior VO_2 relacionado à respiração (43). A presença desse padrão influencia negativamente a dispneia e ao desempenho do exercício em pacientes com IC e DPOC (39).

A análise da variabilidade da ventilação tem sido proposta por meio da análise de *Poincaré* (10). Análise de *Poincaré* quantifica a variabilidade de curto (SD_1) e longo prazo (SD_2) de um sinal e pode fornecer uma alternativa para identificar e quantificar padrões respiratórios de exercício instáveis. A avaliação da variabilidade dos

parâmetros ventilatórios por meio de técnicas de domínio do tempo, como a análise de *Poincaré*, tem complementado os métodos atuais de identificação de variabilidade da ventilação e pode fornecer uma ferramenta para quantificar objetivamente esse fenômeno.

Estudos têm demonstrado que a análise de *Poincaré* é um método geométrico e não linear usado para visualizar e quantificar a correlação entre dois pontos de dados consecutivos em uma série temporal (44,45). Os gráficos de *Poincaré* exibem o ponto de dados atual (n) em relação ao próximo ponto de dados ($n + 1$) em um gráfico de dispersão. A utilidade clínica da análise de *Poincaré* foi bem estabelecida no estudo da variabilidade da ventilação (10,46).

2.3. **Eficiência da ventilação**

Durante o exercício, a ventilação (V_E) aumenta proporcionalmente à demanda metabólica [ou seja, produção de dióxido de carbono (V_{CO_2})] para manter o equilíbrio ácido-base. A resposta do V_E relativo ao V_{CO_2} ($V_E-V_{CO_2}$), que se diz refletir a eficiência ventilatória (47) tornou-se uma ferramenta fisiológica comum e eficaz. A eficiência da ventilação tem sido avaliada através da relação do $V_E-V_{CO_2}$ através de três modos diferentes: *slope* (inclinação da reta), intercepto e o nadir (Figura 2).

Durante o exercício incremental, a relação entre V_E e V_{CO_2} pode ser observada traçando V_E (eixo y) em relação a V_{CO_2} (eixo x, Figura 2). A relação $V_E-V_{CO_2}$ durante o exercício pode então ser determinada pela análise da inclinação desta linha de regressão (48).

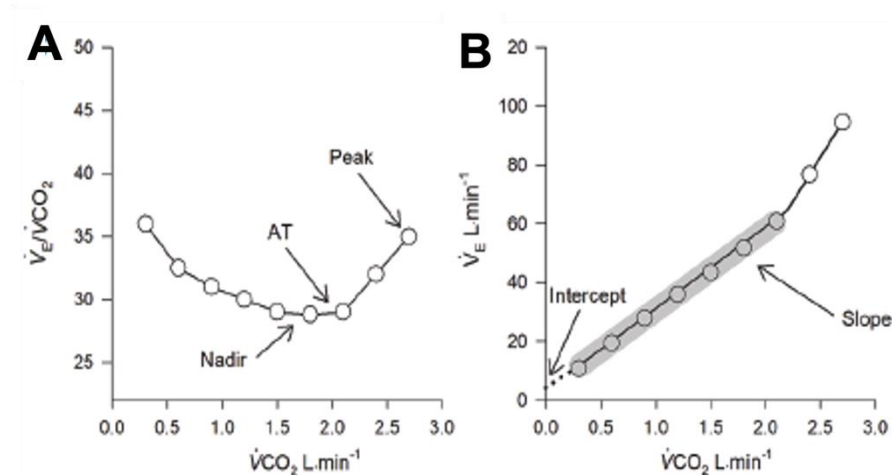


Figura 2. Respostas teóricas do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (A) e da ventilação em relação a produção de $\dot{V}CO_2$ (B). $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; AT = limiar anaeróbico. Os pontos de dados dentro do sombreamento cinza representam os valores usados para calcular a inclinação da linha de regressão (observe que os dois pontos de dados finais foram excluídos do cálculo, pois ocorreram após o ponto de compensação respiratória). A linha tracejada em (B) representa linear interpolação para a interceptação y (49)

Pesquisas anteriores mostraram que a inclinação da relação entre a \dot{V}_E para $\dot{V}CO_2$ os limites normais inferior e superior variam de aproximadamente entre 21 a 31 unidades, respectivamente (50). A inclinação \dot{V}_E para $\dot{V}CO_2$ é considerada um dos indicadores mais robustos de eficiência ventilatória, assumindo que as respostas ventilatórias não são prejudicadas por mecânica ventilatória anormal (40).

Durante exercícios leves a pesados, o \dot{V}_E muda como uma função linear de $\dot{V}CO_2$. É importante ressaltar que em exercícios intensos acima do nível do ponto de compensação respiratório, a \dot{V}_E aumenta desproporcionalmente para $\dot{V}CO_2$ devido à acidose metabólica excessiva. Em indivíduos que toleram altos níveis de exercício, uma inflexão ascendente no \dot{V}_E relativo à resposta do $\dot{V}CO_2$ ocorreria no exercício máximo e inflar a inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ se todos os pontos de dados estiverem incluídos análise. Nesses casos, a determinação da inclinação da linha de regressão deve excluir a parte não linear (ou seja, dados após o ponto de compensação respiratória devem ser excluído) (51).

Ao analisar a inclinação V_E para $V'CO_2$ na doença respiratória, como a DPOC, a interpretação torna-se mais complexa. A restrição mecânica respiratória e a limitação do fluxo aéreo são frequentemente observadas nesses pacientes, o que pode atenuar o aumento da ventilação durante o exercício. Como tal, a inclinação $V_E-V'CO_2$ paradoxalmente diminui à medida que a gravidade da DPOC piora (52).

Além da inclinação, a interceptação no eixo y da relação $V_E-V'CO_2$ (ou seja, V_E quando $V'CO_2 = 0$) pode ser determinada a partir a mesma análise de regressão (Figura 2B). Uma interceptação em y elevada é indicativo de um deslocamento para cima em V_E para um determinado $V'CO_2$ e é considerado um índice de eficiência ventilatória em repouso e durante exercícios leves (ou seja, no início de um TCPE) (52). A interceptação em y pode ser uma ferramenta útil no caso de um término prematuro do teste, pois um esforço máximo não é requerido. Pesquisas recentes demonstraram que a interceptação em y pode ajudar a diferenciar os padrões de TCPE entre DPOC e IC com sintomas sobrepostos (ou seja, dispneia e intolerância ao exercício), uma vez que os pacientes com DPOC demonstram consistentemente uma elevada interceptação y, em comparação com IC (52).

Geralmente, na transição de intensidade leve para moderada do exercício, a $PaCO_2$ permanece constante ou aumenta ligeiramente, enquanto VD/VT diminui. Como resultado, a relação $V_E-V'CO_2$ é elevada durante exercício leve no início de um TCPE e diminui progressivamente em conjunto com VD/VT ao seu valor mais baixo (nadir) imediatamente antes do ponto de compensação respiratória.

O nadir VE/CO_2 é frequentemente considerado a avaliação mais precisa da eficiência ventilatória, pois ocorre independentemente (1) do excesso de resposta $V_E-V'CO_2$ à baixa intensidade exercício e (2) acidose metabólica e compensação respiratória durante o exercício pesado (52). Em indivíduos saudáveis, o $V_E-V'CO_2$ correspondente ao nadir e o $V_E-V'CO_2$ no limiar anaeróbico são frequentemente semelhantes (Figura 2). O nadir $V_E-V'CO_2$ aumenta progressivamente com idade e é anormalmente alto em cardiocirculatório e respiratório doença (52). Embora o nadir $V_E-V'CO_2$ é altamente reprodutível, pode superestimar a ventilação ineficiência em indivíduos com baixa tolerância ao exercício e uma duração do teste excessivamente curta durante o TCPE (52).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o impacto da variabilidade da ventilação através da análise de *Poincaré* e da eficiência da ventilação durante o teste de esforço cardiopulmonar em indivíduos com DPOC, IC e overlap [DPOC-IC] comparada a indivíduos saudáveis.

3.2 Objetivos Específicos

Analisar a variabilidade da ventilação através da análise de *Poincaré* em indivíduos com DPOC, IC e DPOC-IC, comparado com indivíduos controles durante o teste de esforço cardiopulmonar.

Considerando que o aumento do espaço morto é a chave para as alterações fisiopatológicas da DPOC, levantamos a hipótese de que o aumento do intercepto $\dot{V}'E-V'\text{CO}_2$ poderia estar associado a um maior aumento da $v\dot{V}'E$ e, conseqüentemente, à redução da inclinação $\dot{V}'E-V'\text{CO}_2$.

4. METODOLOGIA

A metodologia da presente Dissertação será apresentada conforme as orientações e normas do Programa de Pós-Graduação Movimento Humano e Reabilitação, através da inclusão dos estudos publicados e/ou submetidos. Nessa abordagem, a dissertação constará com dois artigos:

O **estudo 1**, intitulado “*A variabilidade ventilatória durante o teste de esforço cardiopulmonar é maior em pacientes com insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica do que em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica*” foi aceito no periódico *Journal of Cardiovascular Medicine*, carta de aceite em **anexo 1**.

O estudo II, “*Impacto do Intercepto da Ventilação Minuto versus Relação de Produção de Dióxido de Carbono como Fator Limitante para Tolerância ao Exercício em Pacientes com DPOC*” foi submetido no periódico *Circulation Journal*, comprovante de envio em **anexo 2**.

5. ESTUDO 1

A variabilidade ventilatória durante o teste de esforço cardiopulmonar é maior em pacientes com insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica do que em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Marcos V. S. Fernandes¹, Paulo de Tarso Müller², DSc, Mariah Castilho dos Santos³, MSc, Weder A. da Silva¹, Adriana M. Güntzel Chiappa, MSc⁴, Gaspar R. Chiappa, DSc¹

¹Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of Evangelical University of Goiás, Brazil;

*ORCID (0000-0002-0440-8404)

²Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil

³Exercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁴Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

5.1 INTRODUÇÃO

A variabilidade ventilatória (vV'_E) constitui oscilação respiração a respiração dinâmica e complexa da ventilação pulmonar¹. No entanto, a vV'_E só recentemente foi investigada na insuficiência cardíaca (IC)² e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)³ usando a abordagem de *Poincaré*. Métodos não lineares têm a vantagem de detectar outros eventos ventilatórios além da ventilação oscilatória de exercício (EOV), como a oscilação caótica¹. Dados experimentais suportam essa abordagem para avaliação da redução da vV'_E após uso de antiinflamatórios⁴ ou denervação do corpo carotídeo⁵ como no tratamento emergente da IC. Resumidamente, a análise de *Poincaré* gera, por meio de gráficos de dispersão, duas informações, denominadas SD_1 (desvio padrão 1) e SD_2 (desvio padrão 2); SD_1 é definido como a dispersão de pontos

de dados perpendiculares à linha de identidade através do centroide do gráfico, e é um descritor de variabilidade de curto prazo; SD_2 descreve a dispersão de pontos ao longo da linha de identidade e reflete a variabilidade de longo prazo do sinal^{6,7}. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar a análise de *Poincaré* para distinguir padrões de vV'_E entre controles saudáveis e indivíduos diagnosticados com DPOC, insuficiência cardíaca e IC-DPOC durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

5.2 MÉTODOS

Os principais critérios de inclusão para DPOC foram uma relação volume expiratório forçado 1s pós-broncodilatador (VEF_1 /volume expiratório forçado) menor que 0,7 e obstrução irreversível das vias aéreas⁸. Pacientes com IC eram elegíveis se tivessem histórico IC pelo menos 6 meses antes da avaliação e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (<40%). Pacientes com critérios concomitantes para DPOC e IC, conforme descrito acima, foram incluídos no grupo DPOC-IC. Indivíduos saudáveis sem histórico de doenças cardíacas ou respiratórias foram selecionados. A função pulmonar foi realizada de acordo com as recomendações ATS/ERS e ajustada para valores de referência brasileiros¹⁰. A ecocardiografia padrão seguiu as recomendações da American Echocardiography Society^{11,12}. Um TCPE incremental limitado por sintomas foi realizado em um cicloergômetro eletricamente freado (ER-900, linha Ergo, Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), com incrementos por minuto de 5–10 W para pacientes e 10–15 W para controles saudáveis.

ANÁLISE DE DADOS

A análise de *Poincaré* foi usada para calcular vV'_E usando o software R customizado (<http://www.R-project.org>), com alíquotas respiração a respiração para obter os valores de SD_1 e SD_2 , normalizados pelo número de pontos³. Os dados foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk para normalidade ($P > 0,05$) e análise de variância unidirecional com as correções de Bonferroni para comparações pareadas. Em uma análise bicaudal, um valor de P menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5.3 RESULTADOS

Os dados demográficos e antropométricos, incluindo idade, altura, peso e índice de massa corporal (IMC) não foram significativamente diferentes entre os grupos estudados ($P > 0,05$ para todos, Tabela 1). A função pulmonar selecionada e os resultados do exercício são comparados entre os grupos e descritos na Tabela 1. O SD_1 e SD_1/SD_2 para vV'_E foram significativamente diferentes para IC e IC-DPOC em comparação com DPOC e controles ($P > 0,05$ para ambos, Fig. 1A e C). O SD_2 não diferiu entre os grupos ($P > 0,05$). Surpreendentemente, a DPOC e os controles compartilharam valores médios muito semelhantes para SD_1 , SD_2 e SD_1/SD_2 (Fig. 1A-C), e a DPOC sobreposta à insuficiência cardíaca mostrou vV'_E semelhante à IC isolada ($P > 0,05$, Fig. 1A e C).

5.4 DISCUSSÃO

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a comparar a vV'_E em pacientes com IC, DPOC, IC-DPOC e controles. Nossos resultados estão de acordo com Welch et al., demonstrando aumento da vV'_E na IC aplicando a abordagem de *Poincaré*². Por outro lado, a similar vV'_E para DPOC em comparação com os controles justifica um estudo adicional e especulamos que isso pode ser multifatorial, incluindo expansão do volume corrente contido eventual hipercapnia ao exercício¹ e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada. Além disso, como sugerido para oscilação da ventilação durante exercício¹², o aumento da vV'_E por uma abordagem não linear aumenta a possibilidade de comorbidade ICC-DPOC em um sujeito previamente diagnosticado com DPOC.

5.5 CONCLUSÃO

Apesar do pequeno número de sujeitos, nossos resultados preliminares suportam a medição da vV'_E pelo método de *Poincaré*, como uma ferramenta promissora em fisiologia clínica.

5.6 REFERÊNCIAS

- 1 Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:R1985-R1993.
- 2 Welch R, Kolbe J, Lardenoye M, Ellyett K. Novel application of Poincare analysis to detect and quantify exercise oscillatory ventilation. *Physiol Meas* 2021; 42.
- 3 Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med* 2018; 145:101–109.
- 4 Haack KK, Marcus NJ, Del Rio R, Zucker IH, Schultz HD. Simvastatin treatment attenuates increased respiratory variability and apnea/hypopnea index in rats with chronic heart failure. *Hypertension* 2014; 63:1041–1049.
- 5 Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2422–2430.
- 6 Hsu CH, Tsai MY, Huang GS, et al. Poincare plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2012; 50:12–18.
- 7 Satti R, Abid NU, Bottaro M, et al. The application of the extended poincare plot in the analysis of physiological variabilities. *Front Physiol* 2019; 10:116.
- 8 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:347–365.
- 9 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.
- 10 Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33:397–406.
- 11 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1.e14–39.e14.
- 12 Rocha A, Arbex FF, Alencar MC, et al. Physiological and sensory consequences of exercise oscillatory ventilation in heart failure-COPD. *Int J Cardiol* 2016; 224:447–453.

5.7 TABELAS

Tabela 1 Principais características do sujeito e tratamento farmacológico

	Controles (n=10)	DPOC (n=10)	IC (n=9)	IC-DPOC (n=9)
Demográfico/antropométrico				
Idade, anos	62,1 ± 9,5	64,4 ± 10,6	63,3 ± 8,6	66,2 ± 12
Índice de massa corporal, kg/m ²	25,5 ± 3,6	25,9 ± 4,2	27,9 ± 5,6	27,1 ± 5,3
Fração de ejeção (%)	-	63,4 ± 4,7	31 ± 9,6†	39,9 ± 9,2‡
Estratificação da doença				
NYHA (I/II/III/IV)	-	-	5/4/0/0	0/3/4/2
Escore de dispneia mMRC (1/2/3/4)	-	5/5/4/5	-	1/4/2/2
Fumante, maços/anos	-	55,2 ± 48,6†	10,7 ± 14,5	50,3 ± 31,1
Função Respiratória				
FEV ₁ % previsto	100,8 ± 12,8	40,0 ± 13,5*†	90,1 ± 18,4	49,8 ± 15,0*¥
FVC% previsto	104,2 ± 11,1	65,3 ± 17,4*†	86,7 ± 21,3	71,7 ± 20,3*
FEV ₁ /FVC% previsto	76,1 ± 4,2	48,9 ± 10,9*†	81,5 ± 7,7	57,3 ± 11,1*¥
Medicamentos				
Agonistas β ₂ ação prolongada		18		7
Antimuscarínicos de ação prolongada		5		2
Esteróides inalados		18		7
Diuréticos	1*	5*	8*	5*
β-bloqueadores seletivos		1†	9	5¥
Elastina	1*	8*	5*	4*
Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina		12†	9	9‡
Teste de esforço incremental				
VO ₂ pico, ml/kg,min ⁻¹	23,7 ± 6,6	13,3 ± 4,2*	15,9 ± 4,1*	14,0 ± 3,5*
VE _{pico} , l	67,4 ± 25,2	31,2 ± 10,3*	42,2 ± 14,3*	40 ± 13,6*
VE/V'CO ₂ slope	27,4 ± 3,3	28,4 ± 4,5	31,3 ± 5,3	34,2 ± 4,4*‡
VE/MVV	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2*†	0,45 ± 0,1	0,8 ± 0,2¥
Tlim (s)	480,3 ± 208,4	352,8 ± 132,5	465,9 ± 217,7	384,5 ± 222,8
Escore dispneia	2 ± 2,2	7,6 ± 1,9*†	4,4 ± 3,7	6,8 ± 1,6*
Escore do esforço da perna	6,4 ± 2,2	6,9 ± 2,7	6,3 ± 3,8	7,2 ± 2,7
IC _{repouso}	2,6 ± 0,8	1,7 ± 0,5*†	2,4 ± 0,6	1,8 ± 0,4*
IC _{pico}	3,0 ± 1,1	1,4 ± 0,4*†	2,6 ± 0,7	1,7 ± 0,3*¥
IC/TLC		0,25 ± 0,1		0,27 ± 0,1

Dados expressos em média ± DP; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IC, insuficiência cardíaca; DPOC-IC, DPOC e IC. NYHA = *New York Heart Association*; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 s; CVF = volume expiratório forçado; VEF₁/CVF = relação volume expiratório forçado em 1 s para volume expiratório forçado; VO₂ = consumo de oxigênio; VE = ventilação minuto; Inclinação V'E/ V'CO₂ = ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; E/MVV = relação ventilação minuto para ventilação voluntária máxima; Tlim = tolerância limite; IC = capacidade inspiratória (repouso e pico); CPT = capacidade pulmonar total. Diferenças significativas são indicadas por diferentes símbolos (P<0,05) *Controles comparados com DPOC, IC e DPOC-IC; † DPOC em comparação com IC; ‡ DPOC comparada com DPOC-HF; ¥ IC em relação à DPOC-IC.

5.8 FIGURAS

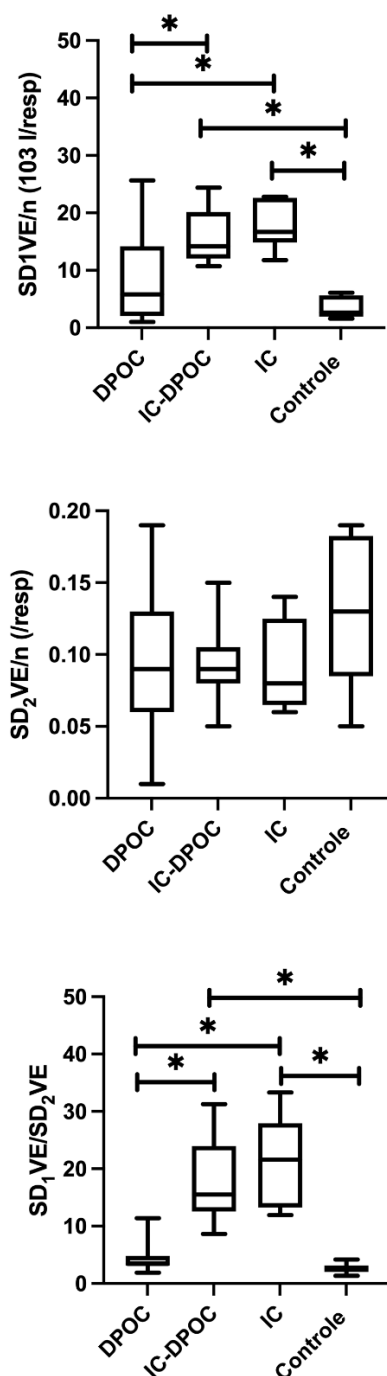


Figura 1. Box plot da variabilidade do exercício. SD₁VE/n (painel superior), SD₂VE/n (painel do meio), relação SD₁VE/SD₂VE (painel inferior), * P < 0,05. Abreviaturas: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IC, insuficiência cardíaca; DPOC-IC, DPOC e IC e controles. V_E' = ventilação minuto; n = número de pontos em V_E'; SD₁VE/n, desvio padrão 1 normalizado pelo número de pontos em V_E'; SD₂VE/n, desvio padrão 2 normalizado pelo número de pontos em V_E'.

6. ESTUDO 2

Impacto do Intercepto da Ventilação Minuto versus Relação a Produção de Dióxido de Carbono como Fator Limitante para Tolerância ao Exercício em Pacientes com DPOC

Marcos V. S. Fernandes¹, Paulo de Tarso Müller², Weder A. da Silva¹, Adriana M. Güntzel³, Matheus Arruda Teixeira¹, Maria Eduarda Pereira da Silva¹, William R. Pedon¹, Natalia Souza Gomes¹, Rafael Lopes Pena de Sousa¹, Mariah Castilho dos Santos⁴, Gaspar R. Chiappa¹

¹Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of Evangelical University of Goiás, Brazil;

*ORCID (0000-0002-0440-8404)

²Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil

³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁴Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brazil

RESUMO

Introdução: Um aumento na interceptação da ventilação minuto (V_E) versus produção de dióxido de carbono (V_{CO_2}) é comumente encontrado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a avançada. No entanto, a relação com a tolerância ao exercício e as mudanças na variabilidade da ventilação minuto (vV'_E) permanece desconhecida.

Objetivo: Considerando que o aumento do espaço morto é a chave para as alterações fisiopatológicas da DPOC, levantamos a hipótese de que o aumento do intercepto $V_E - V_{CO_2}$ poderia estar associado a um maior aumento da vV'_E e, conseqüentemente, à redução da inclinação $V'_E - V_{CO_2}$.

Métodos: Realizamos uma análise retrospectiva de dados de 20 pacientes com DPOC e 14 controles saudáveis que foram submetidos a testes de exercício cardiopulmonar incremental (TECPs) e avaliação da função pulmonar em repouso. A \dot{V}'_E foi avaliada pela análise de Poincaré para calcular SD1 e SD2, normalizados pelo número de pontos em ventilação minuto. A ineficiência ventilatória foi representada por parâmetros que refletem o nadir e a inclinação $V'_E-V'CO_2$ (região linear) e o intercepto do gráfico $V'_E-V'CO_2$. As correlações com \dot{V}'_E e tolerância ao exercício foram avaliadas.

Resultados: Comparado ao controle, a inclinação $V'_E-V'CO_2$ ($41,2 \pm 7,6$ versus $32,7 \pm 6$; $P < 0,001$), intercepto ($5,5 \pm 3$ versus $2,3 \pm 3,2$; $P = 0,006$) e nadir ($37,3 \pm 8,9$ versus $30,7 \pm 4,1$; $P = 0,020$) foram maiores na DPOC. O intercepto foi correlacionado com \dot{V}'_E ($r = 0,487$; $P < 0,001$), pico V'_E/MVV ($r = 0,734$; $P < 0,001$) e $V'O_2$ ($r = -0,500$; $P < 0,001$). O \dot{V}'_E correlacionou-se negativamente com $V'O_2$ ($r = -0,552$; $P < 0,001$), e positivamente com o pico V'_E /MVV ($r = 0,624$; $P < 0,001$).

Conclusão: O aumento do intercepto $V'_E-V'CO_2$ correlacionou-se com a tolerância ao exercício e variabilidade ventilatória e inclinação $V'_E-V'CO_2$.

6.1 INTRODUÇÃO

O $V'_E-V'CO_2$ intercepto é um parâmetro derivado do V'_E vs. $V'CO_2$ por extrapolação de uma linha de regressão durante o exercício [1], que teoricamente equivale à ventilação do espaço morto [2, 3]. De fato, analisando a equação $V'_E-V'CO_2 = 863 / [PaCO_2 \times (1 - VD/VT)]$, podemos ver que se tanto a $PaCO_2$ quanto a relação VD/VT forem constantes durante o exercício, nenhuma interceptação pode ocorrer. Caso contrário, um intercepto pode ser observado durante o exercício, pois a $PaCO_2$ aumenta com a maior intensidade do exercício, mesmo na ausência de ventilação do espaço morto [2].

A mudança do intercepto do $V'_E-V'CO_2$ é dependente do padrão respiratório, com aumento da frequência respiratória para compensar a redução do volume corrente, secundária a maiores restrições mecânicas e/ou a um progressivo descompasso ventilação-perfusão em pacientes com DPOC [2, 4, 5]. O alto intercepto da relação $V'_E-V'CO_2$ pode refletir um efeito esperado na inclinação rasa, secundariamente associado à piora da contenção mecânica em pacientes com DPOC, independentemente do espaço morto [5, 6]. Em revisão recente, os autores relataram

que o intercepto $V_E-V'CO_2$ pode corresponder a anormalidades como estruturas microvasculares, doenças das pequenas vias aéreas ou mesmo a carga de enfisema, ou pode estar associado à quimiossensibilidade ao CO_2 [7].

A relevância das anormalidades do $V_E-V'CO_2$ durante o exercício tem se tornado objeto de avaliação sistemática na DPOC. Estudos têm demonstrado que a inclinação do $V_E-V'CO_2$ e o nadir são frequentemente aumentados na DPOC leve a moderada [7]. Esse aumento pode estar relacionado às maiores restrições ventilatórias observadas na DPOC mais avançada.

Na prática clínica, $V_E-V'CO_2$ as medidas são particularmente úteis na avaliação individualizada da intolerância ao exercício em pacientes com DPOC leve a moderada, particularmente naqueles com dispneia. No entanto, pouco se sabe sobre a relação entre o intercepto do $V_E-V'CO_2$ os mecanismos de intolerância ao exercício. Parece correto afirmar que uma maior interceptação da ventilação poderia contrabalançar parcialmente um $V_E-V'CO_2$ mais alto nadir nesses pacientes.

Em um estudo recente [2] sobre o $V_E-V'CO_2$, o intercepto foi correlacionado com hiperinsuflação pulmonar e troca gasosa pulmonar e limitação do fluxo aéreo, sendo indicado como um marcador emergente da eficiência ventilatória em pacientes com DPOC. Assim, o intercepto do $V_E-V'CO_2$ aumenta com a maior gravidade da doença em pacientes com DPOC e parece ser um índice particularmente útil para a ineficiência ventilatória [5]. No entanto, as implicações clínicas da interceptação do $V_E-V'CO_2$ e sua associação com a tolerância ao exercício e variabilidade da ventilação na DPOC não foram formalmente examinados.

6.2 MÉTODOS

PARTICIPANTES DO ESTUDO

Este estudo foi uma análise retrospectiva de dados de exercícios cardiopulmonares incrementais coletados no período de agosto de 2021 a março de 2022. A amostra do estudo foi composta por 20 pacientes com diagnóstico clínico e funcional de DPOC (ex-fumantes com histórico de tabagismo ≥ 10 anos-maço), segundo aos critérios da Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) [8], e 14 indivíduos saudáveis.

Os critérios de inclusão para pacientes com DPOC foram os seguintes: relação volume expiratório forçado em 1 s (VEF_1)/capacidade vital forçada $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 60\%$ do previsto; PO_2 arterial em repouso > 60 Torr em ar ambiente; sem evidência de hipertensão pulmonar grave (pressão arterial pulmonar sistólica estimada de 40 mmHg) e função ventricular esquerda preservada (fração de ejeção $< 60\%$) pelo ecocardiograma Doppler; e estabilidade clínica por pelo menos 3 meses antes do estudo e sem uso de esteróides orais nos 6 meses anteriores [9].

Os indivíduos controles estavam livres de doenças imunológicas, metabólicas, cardiopulmonares e COVID-19. Antes de entrar no estudo, todos os controles saudáveis foram submetidos a avaliação clínica e foram triados por testes cardiopulmonares e de função pulmonar. Para minimizar qualquer viés de confusão dos efeitos da atividade física regular na fisiopatologia da intolerância ao exercício na DPOC, foram selecionados apenas pacientes saudáveis e controles com teste cardiopulmonar durante o ano anterior à admissão no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Universidade Evangélica de Goiás, Brasil, e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes. O presente estudo está de acordo com a lista de verificação de relatórios STROBE [10] (anexo 3).

PROTOCOLO DE ESTUDO

Os indivíduos realizaram um teste de exercício incremental em rampa (5–10 W/min em pacientes com DPOC [5 W/min se $VEF_1 < 1,0L$ e 10 W/min se $VEF_1 \geq 1,0L$] [11] e 15–20 W/min nos controles) para determinar os parâmetros da função aeróbica durante o exercício. Os testes foram realizados em cicloergômetro com frenagem eletrônica (Corival 400, Lode) a 60 rpm, e foram precedidos por pedaladas de linha de base sem carga a 0 W por 2 min.

MEDIDAS

Função Pulmonar. A capacidade vital forçada (CVF, litros), VEF_1 (litros) e capacidade inspiratória (CI, litros) foram registrados. Os exames espirométricos foram realizados pelo Sistema CPF (Medical Graphics-MGC, São Paulo, MN) e o fluxo de ar foi medido com um tubo de Pitot calibrado (PreVent Pneumotach). Os indivíduos completaram três

manobras expiratórias forçadas lentas máximas aceitáveis após a inalação de 400 µg de albuterol por meio de um inalador dosimetrado [9].

Testes cardiopulmonares de exercício (TECP). Durante o TCPE, as variáveis de troca gasosa e ventilatórias foram analisadas respiração a respiração usando um sistema de exercícios calibrado baseado em computador (CardiO₂ System, Medical Graphics Corporation, EUA). Em cada teste de esforço cardiopulmonar, um eletrocardiograma de 12 derivações foi usado para registro contínuo (Cardioperfect, Welch Allin, EUA) e a frequência cardíaca foi derivada automaticamente. A produção de dióxido de carbono (CO₂), consumo de oxigênio (V'O₂), volume corrente (VC) e frequência respiratória (FR) foram registrados respiração a respiração. Ventilação minuto (V_E), equivalentes ventilatórios de O₂ e CO₂ (V_E-V'O₂ e V_E-V'CO₂) foram calculados automaticamente (Breeze Software 8.6, Medical Graphics, EUA). V_E-V'CO₂ inclinação e interceptação são caracterizadas por regressão linear (V_E = a V'CO₂ + b), com "a" como a inclinação e "b" como a interceptação no eixo V_E (V'CO₂ = 0) [12], V_E-V'CO₂ nadir e exercício V_E-V'CO₂ foram obtidos incluindo dados do exercício de carga até o pico [9, 13]. A resposta de pico da V_E também foi expressa em relação à ventilação voluntária máxima estimada (VVM, l/min), que foi igual a -1,06 *(idade) + 2,15 *(altura) – 164,6 [14].

Variabilidade da ventilação por minuto (vV_E). Todos os dados respiração a respiração foram exportados para uma planilha Excel (Microsoft Corporation, EUA). o Poincaré A análise foi usada para calcular vV_E usando um programa R® customizado (<http://www.R-project.org/>), com alíquotas respiração a respiração para obter SD₁ (o comprimento da linha transversal é definido como o SD₁ dos dados do gráfico em uma direção perpendicular) e SD₂ (o comprimento da linha longitudinal é definido como o SD₂ dos dados do gráfico), normalizados pelo número de pontos da ventilação [15, 16].

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software estatístico SPSS versão 24.0 foi usado para análise dos dados (SPSS, Chicago, IL). Os resultados foram resumidos como média ± DP, ou mediana e intervalos para escores de sintomas. Para contrastar entre as respostas do sujeito em repouso e ao exercício, foram usados testes t não pareados ou Mann-Whitney,

conforme apropriado. ANOVA de uma via foi utilizada para comparar os resultados: uma análise post hoc foi realizada com o teste de Scheffe quando apropriado. A correlação produto-momento de Pearson foi utilizada para avaliar o nível de associação entre as variáveis contínuas. A transformação r para z de Fisher foi adotada para calcular o valor de az que pode ser aplicado para avaliar a significância da diferença entre dois coeficientes de correlação. O método da curva característica de operação do receptor [17, 18] foi usado para plotar a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) em função da taxa de falsos positivos (especificidade 100) para diferentes pontos de corte do $V_E-V'CO_2$ inclinação, nadir e intercepto, a fim de discriminar entre pacientes com DPOC e indivíduos controle. O nível de significância estatística foi estabelecido em $P < 0,05$ para todos os testes.

6.3 RESULTADOS

Características do sujeito e tolerância ao exercício

As características de repouso dos sujeitos são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças entre os grupos na idade e no índice de massa corporal. Conforme esperado pelos critérios de inclusão, os pacientes apresentavam obstrução moderada a grave do fluxo aéreo com volumes pulmonares “estáticos” aumentados. $V'O_2$ pico, taxa de trabalho de pico, SpO₂ e $V'O_2/FC$ foram significativamente reduzidos nos pacientes comparados aos controles. Em contraste, o $V_E-V'CO_2$ inclinação, $V_E-V'CO_2$ intercepto, $V_E-V'CO_2$ nadir e o escore de dispneia foram maiores nos pacientes. A tolerância ao exercício (T_{lim}) foi significativamente reduzida nos pacientes em comparação com os controles ($443,7 \pm 124,2$ versus $547,6 \pm 132,5$ s; $P < 0,001$).

Variabilidade Ventilatória (vV'_E)

A variabilidade ventilatória é mostrada na Tabela 2. $SD_1V'En$ e $SD_2V'En$ foram significativamente reduzidos em pacientes com DPOC comparados com controles. No entanto, SD_1 e SD_2 de VT e fR não foram diferentes. Em contraste, o $SD_1/SD_2V'E$, SD_1/SD_2VT e SD_1/SD_2fR foi maior nos pacientes em comparação com os controles. Os coeficientes de variação para SD_1 e SD_2 entre V'E, VT e fR foram em média 6,8, 6,5 e 6,9%, respectivamente.

Houve uma relação inversa significativa entre $SD_1/SD_2V'E$ e $V'O_2$ ($r = -0,552$; $P < 0,001$; Figura 1a), $V'E-V'CO_2$ inclinação ($r = 0,374$; $P < 0,001$; Figura 1b), $V'E-V'CO_2$ nadir ($r = 0,380$; $P < 0,01$; Figura 1c), $V'E-V'CO_2$ intercepto ($r = 0,471$; $P < 0,001$; Figura 1d) e pico $V'E/VVM$ ($r = 0,624$; $P < 0,001$; Figura 1e) em pacientes com DPOC. A análise da curva ROC mostrou que a área sob a curva do intercepto $V'E-V'CO_2$ foi significativamente maior em relação à inclinação e ao nadir, respectivamente (Tabela 3).

Ineficiência ventilatória no desempenho máximo

A Figura 2 relata as comparações de grupo para inclinação do $V'E-V'CO_2$, $V'E-V'CO_2$ nadir e $V'E-V'CO_2$ intercepto. A inclinação $V'E-V'CO_2$, o nadir $V'E-V'CO_2$ e o intercepto $V'E-V'CO_2$ foram significativamente maiores nos pacientes comparados aos controles ($41,26 \pm 7,61$ versus $32,66 \pm 6,01$, $P < 0,05$; $39,0 \pm 6,86$ versus $30,71 \pm 4,14$, $P < 0,001$; $5,38 \pm 2,13$ versus $1,22 \pm 0,46$, $P < 0,001$; respectivamente; Tabela 1). Foram observadas correlações separadas envolvendo $V'O_2$ pico e $V'E-V'CO_2$ nadir ($r = -0,750$; $P < 0,001$; figura 2a), $V'E-V'CO_2$ intercepto ($r = -0,500$; $P < 0,001$; figura 2b) e inclinação $V'E-V'CO_2$ ($r = -0,600$; $P < 0,001$; figura 2c).

Determinantes de $V'E-V'CO_2$

A inclinação $V'E-V'CO_2$ manteve uma correlação fraca com $SD_1/SD_2V'E$ ($r = 0,374$; $P < 0,01$), pico $V'E/VVM$ ($r = 0,435$; $P < 0,01$) e $V'O_2$ ($r = 0,600$; $P < 0,001$). $V'E-V'CO_2$ nadir foi associado ao pico $V'E/VVM$ ($r = 0,346$; $P < 0,01$), $SD_1/SD_2V'E$ ($r = 0,380$; $P < 0,01$), e $V'O_2$ ($r = -0,750$; $P < 0,001$). O intercepto $V'E-V'CO_2$ correlacionou-se inversamente com $V'O_2$ ($r = -0,500$; $P < 0,001$), e positivamente com $SD_1/SD_2V'E$ ($r = 0,471$; $P < 0,001$), e pico $V'E/VVM$ ($r = 0,734$; $P < 0,001$). A análise do modelo de regressão linear múltipla, mostrou $R = 0,779$, possibilitando detectar o $SD_1/SD_2V'E$ (beta 0,414; $P = 0,007$), $V'O_2$ (beta -0,488; $P = 0,013$) e inclinação $V'E-V'CO_2$ (beta -0,516; $P = 0,002$) como determinantes do intercepto; e $V'O_2$ com $R = 0,818$ foi detectado para tempo de exercício (beta 0,378; $P = 0,002$), intercepto (beta -0,421; $P = 0,0001$).

6.4 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a testar a hipótese de que o aumento do intercepto $V_E-V'CO_2$ pode estar associado a uma maior variabilidade ventilatória, afetando a eficiência ventilatória em pacientes com DPOC estável avançada. Nossos principais achados podem ser resumidos em: I) pacientes com DPOC apresentaram intercepto $V_E-V'CO_2$ elevado (valores ≥ 5 Lmin⁻¹) [5], quando comparados aos controles, com piora da capacidade de exercício; II) o aumento do intercepto $V_E-V'CO_2$, como esperávamos, apresentou associação inversa com $V'O_2$ e aumento do vV'_E ; III) o aumento da variabilidade ventilatória tem impacto direto nos índices de eficiência ventilatória (na inclinação, nadir e intercepto) apesar de seu pequeno efeito, mas interfere moderadamente na limitação da reserva ventilatória e capacidade de exercício. Muller et al. não conseguiram demonstrar alterações na vV'_E em pacientes com DPOC com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo [15]. Autores relatam que a mudança na ventilação minuto e na eficiência ventilatória por meio de alterações hemodinâmicas durante o exercício nesses indivíduos em relação aos controles, podem gerar uma perda significativa das propriedades fractais nesse grupo. Em nosso estudo, $V_E-V'CO_2$ correlacionou-se positivamente com a variabilidade do VT, sugerindo uma possível influência da relação ventilação-perfusão na variabilidade ventilatória desses indivíduos. Essa resposta pode estar associada a um aumento do intercepto $V_E-V'CO_2$ relacionado a uma maior relação VT/VEF₁ compatível com hiperinsuflação dinâmica durante o exercício. Um estudo prévio de Paoletti et al [19] mostrou que no pico do exercício a relação VT/VEF₁ pode ser considerada um marcador da resposta do enfisema ao exercício. Em nosso estudo, observamos que essa relação se correlacionou positivamente com o intercepto $V_E-V'CO_2$ ($r = 0,54$; $P < 0,001$), e modestamente com a variabilidade VT ($r = 0,36$; $P < 0,001$, dados não apresentados).

Acreditamos que a ineficiência da ventilação associada a essas questões favorece a maior variabilidade encontrada em nossos pacientes. A resposta à ineficiência ventilatória em pacientes com DPOC tem sido amplamente estudada [20], principalmente porque essa variável está fortemente associada ao aumento da mortalidade [21, 22]. Em indivíduos normais, o volume do espaço morto fisiológico diminui gradualmente com o exercício, enquanto o volume anatômico permanece inalterado [21]. No entanto, em pacientes com DPOC, a maior inclinação e nadir $V_E-V'CO_2$ estão associados à piora significativa da eficiência ventilatória, independentemente da gravidade [1, 5, 15, 19, 23-25].

O aumento da demanda ventilatória desproporcionalmente ao aumento da produção de dióxido de carbono está fortemente associado, principalmente, ao aumento do espaço morto (VD/VT) na DPOC leve e de forma mais exagerada na DPOC grave [5], com alterações importantes na frequência respiratória (mais rápido e respiração mais superficial). Essa alteração pode estar ligada à desregulação do controle respiratório [26], causando (1) limitação do fluxo aéreo expiratório e (2) hiperinsuflação dinâmica. A restrição mecânica da ventilação pode alterar a eficiência ventilatória [27], modificando a inclinação da resposta $V'_E-V'CO_2$ em pacientes com DPOC grave, além de causar maior oscilação na resposta ventilatória, resultando em aumento da variabilidade ventilatória e piora da tolerância ao exercício. Estudos que avaliaram a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC mostraram que a redução da eficiência ventilatória é consequência do aumento da sensação de dispneia e redução da capacidade de exercício em fumantes com obstrução leve a moderada do fluxo aéreo [4].

No presente estudo, verificamos que pacientes com DPOC avançada apresentam aumento de vV'_E durante o exercício e demonstramos que esse aumento de vV'_E afeta a eficiência ventilatória. Por outro lado, as análises mostraram que a capacidade de exercício é capaz de ser alterada em pacientes com DPOC devido ao maior vV'_E . Curiosamente, vV'_E apresentou correlação moderada e inversa com $V'O_2$. Ao contrário, vV'_E teve uma correlação fraca com a relação de $V'E$ e $V'CO_2$ (inclinação, nadir e intercepto).

Comparações do $V'_E-V'CO_2$ inclinação, nadir e intercepto entre DPOC e indivíduos controle têm sido relatados na literatura, mostrando um aumento dessas respostas, e associado a uma menor capacidade máxima de exercício [5, 27-29]. Nosso estudo encontrou resultados semelhantes, porém, as variáveis que mais influenciaram o $V'O_2$ foram $V'_E-V'CO_2$ nadir ($r = -0,750$; $P < 0,001$), $V'_E-V'CO_2$ inclinação ($r = -0,600$; $P < 0,001$), e intercepto $V'_E-V'CO_2$ ($r = -0,500$; $P < 0,001$). As análises da curva ROC do intercepto $V'_E-V'CO_2$ mostraram maior área sob a curva (Tabela 3), especificidade e sensibilidade do que as análises de inclinação e nadir. Entretanto, recentemente Lin et al [2] mostraram que pacientes com DPOC estágios 1-2 apresentaram maior inclinação $V'_E-V'CO_2$ e nadir, enquanto aqueles com DPOC estágios 3-4 apresentaram menor $V'_E-V'CO_2$ inclinação e nadir. Os autores reforçam ainda que o intercepto $V'_E-V'CO_2$ não pode ser restringido pela piora da mecânica ventilatória (como na inclinação) ou pela duração do teste (como o nadir) [5]. Os

autores relatam que incluir pontos de dados após RCP na análise necessariamente aumentará a inclinação $V_E-V_{CO_2}$ da linha e diminuirá a interceptação $V_E-V_{CO_2}$. Além disso, incluir os pontos de dados após RCP não reflete uma melhoria na precisão da inclinação $V_E-V_{CO_2}$. Conforme sugerido por Lin, excluimos os dados acima do RCP para realizar as análises.

Curiosamente, o $V_E-V_{CO_2}$ intercepto correlacionado com vV_E , $V'O_2$, VEF_1 , inclinação $V_E-V_{CO_2}$ e pico $V'E/VVM$. Lin et al [2] mostraram correlação inversa fraca entre intercepto e pico $V'E/VVM$, e correlação inversa moderada com VEF_1 . Entretanto, em nosso estudo encontramos forte correlação inversa entre intercepto e VEF_1 ($r = -0,734$; $P < 0,001$).

Limitações do estudo

Nosso estudo foi limitado pela amostra relativamente pequena e pela falta de mulheres em ambos os grupos. Além disso, assim como no estudo de Lin et al, não avaliamos a resposta da dispneia durante o exercício. Outra limitação considerável, é que não avaliamos o cálculo das alterações de VD/VT durante o exercício, embora saibamos sua imprecisão em pacientes com DPOC [30]. Além disso, adotamos diversas medidas de eficiência ventilatória, pois não existe um teste de critério específico para este fim, todas diretamente dependentes de algum distúrbio nas trocas gasosas pulmonares [5]. Também não relatamos o comportamento da $PETCO_2$, que está associada ao aumento da retenção de dióxido de carbono ou retardo no esvaziamento nesses pacientes [31]. Por fim, não incluímos pacientes hipoxêmicos em nossa análise.

6.5 CONCLUSÃO

O intercepto $V_E-V_{CO_2}$ é uma variável pouco discutida na literatura. No entanto, um estudo anterior [2] mostrou piora progressiva da ineficiência ventilatória com a gravidade da DPOC. Encontramos importantes correlações do intercepto $V_E-V_{CO_2}$ com desfechos clínicos clinicamente relevantes, como tolerância ao exercício e reserva ventilatória. Além disso, encontramos uma correlação com a variabilidade da resposta ventilatória, o que pode ajudar a compreender a fenotipagem clínica de pacientes com DPOC avançada.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de qualquer relação comercial ou financeira que pudesse ser interpretada como um potencial conflito de interesses.

6.6 REFERÊNCIAS

1. Muller PT, Saraiva EF. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. *Clin Physiol Funct Imaging* 2021; 41: 103-109.
2. Lin F, Nie S, Zhao R et al. Intercept of minute ventilation versus carbon dioxide output relationship as an index of ventilatory inefficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2021; 13: 1553-1563.
3. Ward SA, Whipp BJ. Ventilatory control during exercise with increased external dead space. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 48: 225-231.
4. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K et al. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35: 51-69.
5. Neder JA, Arbex FF, Alencar MC et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 377-387.
6. Poon CS, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 86-93.
7. Neder JA, Berton DC, Phillips DB et al. Exertional ventilation/carbon dioxide output relationship in COPD: from physiological mechanisms to clinical applications. *Eur Respir Rev* 2021; 30.
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365.
9. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol (1985)* 2008; 104: 1341-1350.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573-577.
11. Hsia D, Casaburi R, Pradhan A et al. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 605-615.
12. Gargiulo P, Apostolo A, Perrone-Filardi P et al. A non invasive estimate of dead space ventilation from exercise measurements. *PLoS One* 2014; 9: e87395.
13. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E et al. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med* 2013; 2013: 359021.

14. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719-727.
15. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med* 2018; 145: 101-109.
16. Castro RRT, Lima SP, Sales ARK et al. Minute-Ventilation Variability during Cardiopulmonary Exercise Test is Higher in Sedentary Men Than in Athletes. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109: 185-190.
17. Zweig MH. ROC plots display test accuracy, but are still limited by the study design. *Clin Chem* 1993; 39: 1345-1346.
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.
19. Paoletti P, De Filippis F, Fraioli F et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) in pulmonary emphysema. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 167-173.
20. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL et al. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1109-1116.
21. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 189: 134-140.
22. Neder JA, Alharbi A, Berton DC et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD* 2016; 13: 416-424.
23. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Thomashow BM et al. Differences in gas exchange between severities of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 186: 81-86.
24. Neder JA, Nery LE, Peres C et al. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1481-1486.
25. Teopompi E, Tzani P, Aiello M et al. Ventilatory response to carbon dioxide output in subjects with congestive heart failure and in patients with COPD with comparable exercise capacity. *Respir Care* 2014; 59: 1034-1041.
26. Oren A, Wasserman K, Davis JA et al. Effect of CO₂ set point on ventilatory response to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 185-189.
27. Chuang ML. Mechanisms affecting exercise ventilatory inefficiency-airflow obstruction relationship in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; 21: 206.
28. Caviades IR, Delgado I, Soto R. Ventilatory inefficiency as a limiting factor for exercise in patients with COPD. *Respir Care* 2012; 57: 583-589.
29. Maekura R, Hiraga T, Miki K et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity. *Respir Care* 2014; 59: 252-262.
30. Lewis DA, Sietsema KE, Casaburi R et al. Inaccuracy of noninvasive estimates of VD/VT in clinical exercise testing. *Chest* 1994; 106: 1476-1480.
31. Steinacker JM, Dehnert C, Whipp BJ. Effect of exercise intensity on the changes in alveolar slopes of carbon dioxide and oxygen expiratory profiles in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 56-61.

6.7 TABELAS

Tabela 1. Principais características do sujeito e tratamento farmacológico

	Controles (n=14)	DPOC (n=20)	Valores P *
Demográfico/antropométrico			
Idade, anos	49.8 ± 4.6	52.5 ± 3.8	0.070
Masculino, n (%)	14 (100)	20 (100)	0.877
Índice de massa corporal, kg/m ²	25.5 ± 3.6	25.9 ± 4.2	0.651
Estratificação da doença			
Score de dispneia CPMm (1/2/3/4)	-	5/5/4/5	-
Fumante, maço-ano	-	55.2 ± 48.6	-
Função Respiratória			
FEV ₁ , %previsto	98.9 ± 11.1	39.2 ± 13.1	< 0.001
FVC, %previsto	76.4 ± 3.7	49.1 ± 10.4	< 0.001
FEV ₁ /FVC, %previsto	76.1 ± 4.2	48.9 ± 10.9	< 0.001
Medicação			
Agonista β ₂ de ação prolongada	-	18	-
Antimuscarínicos de ação prolongada	-	5	-
Esteróides inalados	-	18	-
β-bloqueadores seletivos	-	1	-
Teste de esforço incremental			
VO ₂ pico, ml/kg.min ⁻¹	21.5 ± 3.1	14.0 ± 3.2	<0.001
VE-VCO ₂ slope	32.7 ± 6.0	41.2 ± 7.6	<0.001
VE-VCO ₂ intercept	2.34 ± 3.2	5.5 ± 3.0	0.006
VE-VCO ₂ nadir	30.7 ± 4.1	37.3 ± 8.9	0.020
Pico VE/MVV, %	59.1 ± 15.1	114.1 ± 23.1	<0.001
V _T /FEV ₁ , l	0.69 ± 0.18	1.48 ± 0.43	< 0.001
T _{lim} (s)	547.6 ± 132.5	439.7 ± 124.2	0.016
Watts, W	137.5 ± 19.1	84.6 ± 21.4	<0.001
SpO ₂ , %	95.65 ± 2.52	92.05 ± 5.88	0.041
FC, bpm/min	145.71 ± 22.01	122.06 ± 17.89	0.002
VO ₂ /HR, ml/min/bpm	11.25 ± 2.47	8.81 ± 2.33	0.006
VO ₂ /HR, % prev	64.72 ± 15.02	51.16 ± 14.91	0.014

Escore de dispneia	2 ± 2.2	7.6 ± 1.9	<0.001
Escore de esforço da perna	6.4 ± 2.2	6.9 ± 2.7	0.543

Dados expressos em média ± SD; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; CPMm = Conselho de Pesquisa Médica; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 s; CVF = volume expiratório forçado; VEF₁/CVF = relação volume expiratório forçado em 1 s para volume expiratório forçado; V'O₂ = consumo de oxigênio; V'E = ventilação minuto; Ventilação por minuto V'E-V'CO₂ e produção de dióxido de carbono (inclinação, interceptação e nadir); V'E/MVV = relação ventilação minuto para ventilação voluntária máxima; VT = volume corrente; T_{lim} = tolerância limite.

Tabela 2. Média ± DP e valores de intervalo para ventilação-minuto, volume corrente e variabilidade da frequência respiratória para DPOC vs. controles

Variáveis	Controles (n=14)	DPOC (n=20)	Valores P*
<i>SD₁V'En, 10³ · l/min· respirações</i>	3.36 ± 1.59	2.71 ± 1.37	0.208
<i>SD₂V'En, l/min· respirações</i>	0.13 ± 0.05	0.07 ± 0.04	<0.001
<i>SD₁/SD₂ V'E</i>	2.51 ± 0.73	4.07 ± 2.15	0.014
<i>V'E, l/min</i>	71.00 ± 15.91	41.38 ± 9.66	<0.001
<i>SD₁V_Tn, l</i>	186.38 ± 112.64	207.25 ± 153.40	0.669
<i>SD₂V_Tn, l</i>	3.03 ± 1.33	2.22 ± 1.60	0.135
<i>SD₁/SD₂V_T</i>	0.06 ± 0.04	0.11 ± 0.08	0.045
<i>VC, l</i>	2058.13 ± 366.68	1367.03 ± 394.29	<0.001
<i>SD₁fRn, respirações/min</i>	2.91 ± 1.37	4.17 ± 3.29	0.200
<i>SD₂fRn, respirações/min</i>	4.57 ± 2.58	3.79 ± 3.32	0.469
<i>SD₁/SD₂ fR</i>	0.07 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.016
<i>fR, respirações/min</i>	33.74 ± 5.57	31.15 ± 5.24	0.179

Dados expressos em média ± SD; SD₁ e SD₂ = desvio padrão da ventilação normalizada (V'E), volume corrente (VC) e respiração respiratória (fR).

6.8 FIGURAS

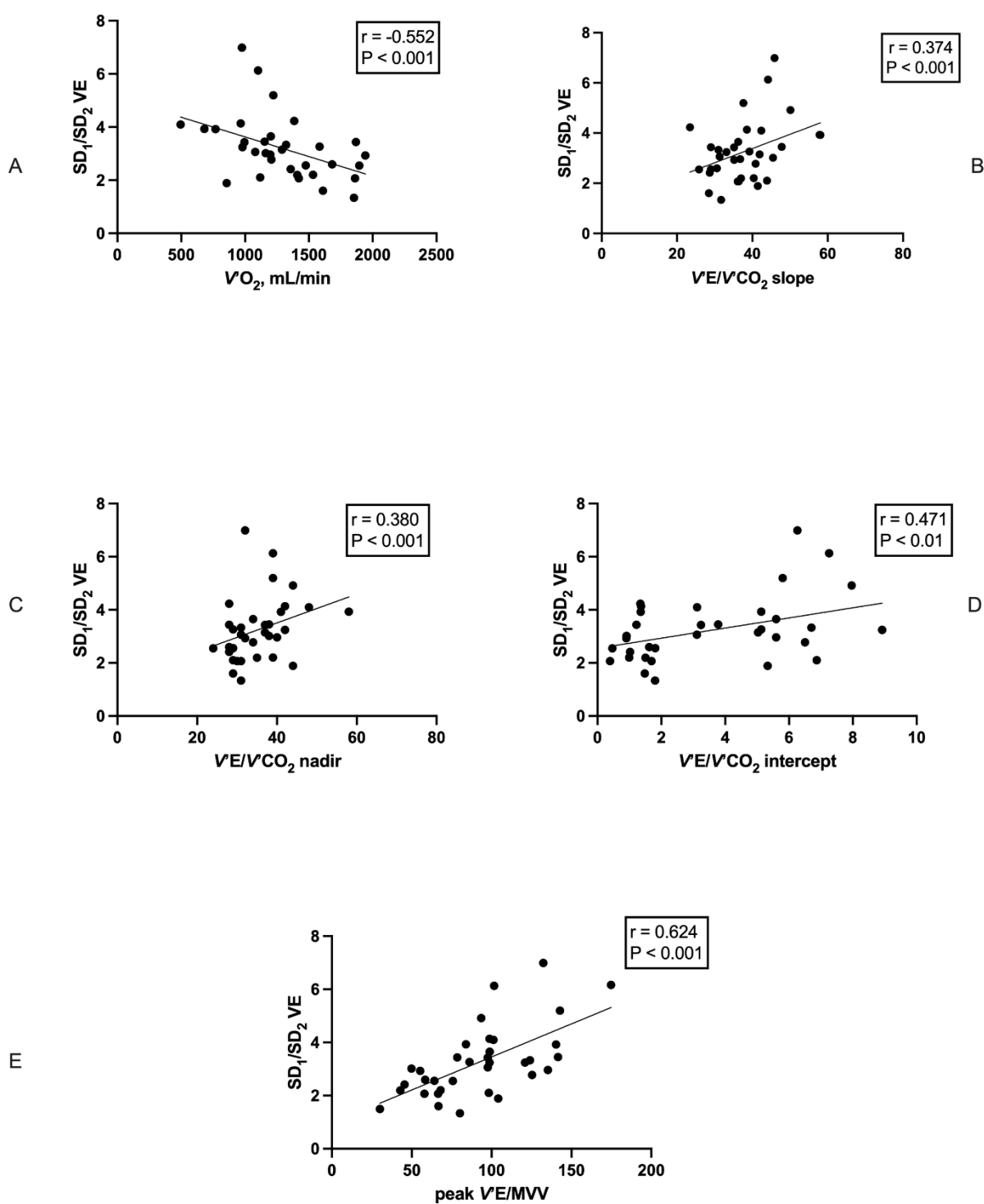


Figura 1. Correlações significativas entre SD_1/SD_2 VE: a) $\dot{V}O_2$; b) *slope* $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; c) nadir $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; d) Intercepto $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; e) pico $\dot{V}E/MVV$.

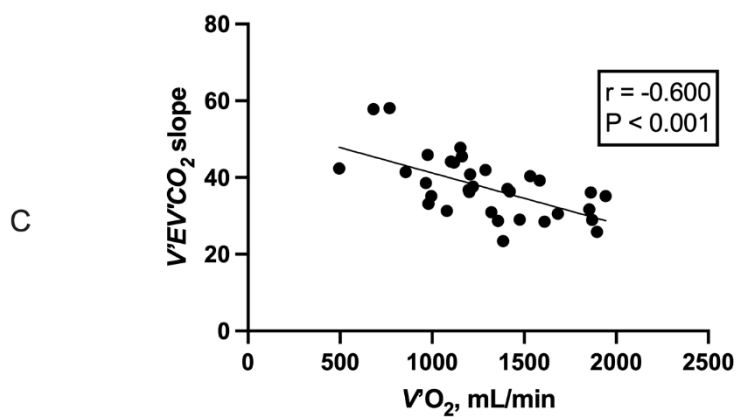
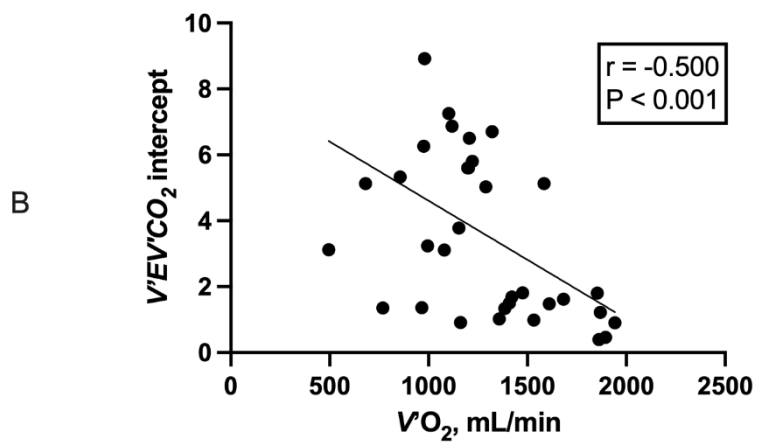
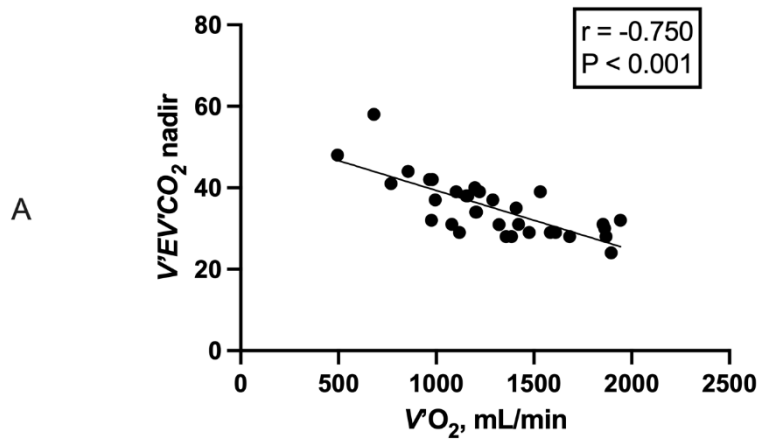


Figura 2. Correlações significativas entre $\dot{V}O_2$: a) nadir $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; b) intercepto $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; c) *slope* $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$; d) SD_1/SD_2VE .

7. REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

1. López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Arch Bronconeumol* (English Ed [Internet]. 2020 Feb;56(2):65–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1579212920300082>
2. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019;44(6):502–8.
3. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Dec;272:53–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.080>
4. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, et al. Airway obstruction in systolic heart failure - COPD or congestion? *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(3):1910–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.083>
5. Güder G, Rutten FH. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: More than coincidence. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(3):337–46.
6. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Sep 2;34(36):2795–807. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh192>
7. Stickland MK, Neder JA, Guenette JA, O'Donnell DE, Jensen D. Using Cardiopulmonary Exercise Testing to Understand Dyspnea and Exercise Intolerance in Respiratory Disease. *Chest* [Internet]. 2022 Jun;161(6):1505–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.021>
8. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 2022;23(1):1–12.
9. Smith JR, Van Iterson EH, Johnson BD, Borlaug BA, Olson TP. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Jan;274(xxxx):232–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.007>
10. Welch R, Kolbe J, ... ML-P, 2021 undefined. Novel application of Poincaré analysis to detect and quantify exercise oscillatory ventilation. *iopscience.iop.org* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Aug 17];42(4). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/abf05d/meta>
11. Phillips DB, Collins SÉ, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jun 25;11(June). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00659/full>
12. Miki K, Tsujino K, Maekura R, Matsuki T, Miki M, Hashimoto H, et al. Oxygen

- Extraction Based on Inspiratory and Expiratory Gas Analysis Identifies Ventilatory Inefficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol.* 2021;12(July):1–10.
13. Collins SÉ, Phillips DB, Brotto AR, Rampuri ZH, Stickland MK. Ventilatory efficiency in athletes, asthma and obesity. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2021 Sep 30;30(161):200206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0206-2020>
 14. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2020 Sep 8;142(10):998–1012. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045409>
 15. Apostolo A, Laveneziana PA, Palange P, Agalbato C, Molle R, Popovic D, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;189(1):134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.422>
 16. Neder JA, Berton DC, Phillips DB, O'Donnell DE. Exertional ventilation/carbon dioxide output relationship in COPD: from physiological mechanisms to clinical applications. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2021 Sep 30;30(161):200190. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0190-2020>
 17. Teopompi E, Tzani P, Aiello M, Ramponi S, Visca D, Gioia MR, et al. Ventilatory Response to Carbon Dioxide Output in Subjects With Congestive Heart Failure and in Patients with COPD With Comparable Exercise Capacity. *Respir Care* [Internet]. 2014 Jul 1;59(7):1034–41. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02629>
 18. Muller PT, Saraiva EF. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;41(1):103–9.
 19. Liu W, Liu Y, Li X. Impact of Exercise Capacity Upon Respiratory Functions, Perception of Dyspnea, and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021 Jun;Volume 16:1529–34. Available from: <https://www.dovepress.com/impact-of-exercise-capacity-upon-respiratory-functions-perception-of-d-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>
 20. Silva CM da S e., Gomes Neto M, Saquetto MB, Conceição CS da, Souza-Machado A. Effects of upper limb resistance exercise on aerobic capacity, muscle strength, and quality of life in COPD patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2018 Dec 16;32(12):1636–44. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215518787338>
 21. Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, Okamoto T, Hirotani A, Kitada S, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):324–31.
 22. Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):497–504.
 23. O'DONNELL DE, LAM M, WEBB KA. Measurement of Symptoms, Lung

- Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Nov [cited 2022 Jul 1];158(5):1557–65. Available from: www.atsjournals.org
24. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Jul 1];6(2):95–101. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-009-0015-7>
 25. WHITTOM F, JOBIN J, SIMARD P-M, LEBLANC P, SIMARD C, BERNARD S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 1998 Oct [cited 2022 Jul 1];30(10):1467–74. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9789845>
 26. SALA E, ROCA J, MARRADES RM, ALONSO J, GONZALEZ de SUSO JM, MORENO A, et al. Effects of Endurance Training on Skeletal Muscle Bioenergetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Jun [cited 2022 Jul 1];159(6):1726–34. Available from: www.atsjournals.org
 27. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):976–80.
 28. Clark C, Cochrane L, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2022 Jul 1];15(1):92–7. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/15/1/92.short>
 29. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):935–40.
 30. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Neder JA. The role of peripheral muscle fatigability on exercise intolerance in COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(1):117–29.
 31. Dhakal BP, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. *World J Cardiol*. 2016;8(3):258–66.
 32. Corrà U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 1;206:S13–5.
 33. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, Volckaerts T, Vrints C, Vissers D. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation — A systematic review. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 1;190(1):161–9.
 34. Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 17];37(7):1249. Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Wasserman+K%2C+Hansen+JE%2C+Sue+DY%2C+Stringer+WW%2C+Whipp+BJ.+Principles+of+exercise+testing+and+interpretation%3A+including+pathophysiology+and+clinical+applications.+Philadelphia%3A+Lipp+inco

35. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JGF, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2009 Aug 1;16(4):451–6. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/16/4/451/5931819>
36. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2175–81.
37. Agostoni P, Corrà U, Emdin M. Periodic Breathing during Incremental Exercise. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Aug 17];14(Supplement_1):S116–22. Available from: www.atsjournals.org
38. Kaluzna-Oleksy, M., Migaj, J., Jemielity, K., Pawelczyk, K., & Straburzynska-Migaj E. Significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015;17(June):54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71902655%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/ejhf.277>
39. Rocha A, Arbex FF, Alencar MCN, Sperandio PA, Hirai DM, Berton DC, et al. Physiological and sensory consequences of exercise oscillatory ventilation in heart failure-COPD. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:447–53.
40. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017 Mar 1;49(3).
41. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: An unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):859–67.
42. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: The (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail*. 2010 Oct;16(10):799–805.
43. Schmid J-P, Apostolo A, Antonioli L, Cattadori G, Zurek M, Contini M, et al. Influence of exertional oscillatory ventilation on exercise performance in heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 Aug 18];15(6):688–92. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/15/6/688-692/5933101>
44. Satti R, Abid NUH, Bottaro M, De Rui M, Garrido M, Rauofy MR, et al. The application of the extended Poincaré plot in the analysis of physiological variabilities. *Front Physiol*. 2019;10(FEB):116.
45. Hsu C-H, Tsai M-Y, Huang G-S, Lin T-C, Chen K-P, Ho S-T, et al. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Aug 17];50(1):12–8. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875459712000082>
46. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, Spreafico MVP, Mustafa RC, Xavier AW, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med*. 2018;145(October):101–9.
 47. Forster H V., Pan LG. Breathing During Exercise: Demands, Regulation, Limitations. In: *Advances in experimental medicine and biology* [Internet]. 1988 [cited 2022 Aug 17]. p. 257–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-5481-9_23
 48. Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol* [Internet]. 1982 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];100(1):175–93. Available from: <https://journals.biologists.com/jeb/article-abstract/100/1/175/3922>
 49. Phillips DB, Collins SÉ, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2022 Aug 23];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00659/full>
 50. Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];166(11):1443–8. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2202033>
 51. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2003 Dec 28 [cited 2022 Aug 17];10(6):463–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article-abstract/10/6/463/5927851>
 52. Neder JA, Arbex FF, Clara M, Alencar N, O'donnell CDJ, Cory J, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir Soc* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 17];45:377–87. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/45/2/377.short>

8. ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do estudo 1

CC: michele.gulizia60@gmail.com

26-04-2022

RE: JCM-D-22-00085R1, entitled "Ventilatory Variability during Cardiopulmonary Exercise Test is Higher in Heart Failure and COPD-Heart Failure than in COPD Patients"

Dear Dr Chiappa,

Thank you for your submission to the Journal of Cardiovascular Medicine.

We are pleased to inform you that your paper entitled "Ventilatory Variability during Cardiopulmonary Exercise Test is Higher in Heart Failure and COPD-Heart Failure than in COPD Patients" with reference number JCM-D-22-00085R1 has been accepted for publication. Citations of our articles is essential for the value of the Journal. Recall to cite your paper in your following articles whenever it is appropriate.

Please log on to your account and make sure you have all verifications from co-authors. You are able to view the status of the verifications on your account, update authors email addresses and resend verification letters from your account under the Author Status section.

Please note that co-authors may be getting a following message:

"This action is not currently available. You may have already affirmed or declined your co-authorship status, or you may have been removed from the submission."

This is happening because they have accessed the links while logged on to the Editorial Manager account. They should be logged off and then access the verification link in an email.

OPEN ACCESS (Optional)

If you indicated in the revision stage that you would like your submission, if accepted, to be made open access, please go directly to step 2. If you have not yet indicated that you would like your accepted article to be open access, please follow the steps below to complete the process:

1. Notify the journal office via email that you would like this article to be available open access. Please send your Email to deicas@med.unibs.it. Please include your article title and manuscript number.
2. A License to Publish (LTP) form must be completed for your submission to be made available open access. Please download the form from <http://links.lww.com/LWW-ES/A49>, sign it, and Email the completed form to the journal office.
3. You will be receiving an Open Access Publication Charge letter from the Journal's Publisher, Wolters Kluwer, with instructions on how to submit any open access charges. The email will be from publicationservices@copyright.com with the subject line 'Please Submit Your Open Access Article Publication Charge(s)'. Please complete payment of the Open Access charges within 48 hours of receipt.

Provided you have provided completed and signed copyright and disclosure forms you will next hear from the publisher about checking proofs.

<https://www.editorialmanager.com/jcm/>

Your username is: [gasparchiappa](#)

[click here to reset your password](#)

With Kind Regards,

Marco Metra, MD.

Executive Editor

on behalf of

Prof. Livio Dei Cas

Editor-in-Chief

Dear Professor Chiappa

I am pleased to inform you that the editorial office has selected your article for publication in issue 10 which will be published at the end of the last week of this month (August).

Best wishes,

Sascha Milenkovic

Senior Production Editor

Health Learning, Research & Practice

Wolters Kluwer

Citi Building

41st Floor

25 Canada Square

Canary Wharf

London E14 5LQ

UK

Tel. 44 (0)20 3197 6674

sascha.milenkovic@wolterskluwer.com

www.wolterskluwerhealth.com

Anexo 2. Submissão do artigo 2

Submission Confirmation Print

Thank you for your submission

Circulation Journal	Submitted to
CJ-22-0520	Manuscript ID
Impact of Intercept of Minute Ventilation versus Carbon Dioxide Output Relationship as a Limiting Factor for Exercise Tolerance in COPD Patients	Title
Fernandes, Marcos Alves, Weder Chiappa, Adriana Arruda, Matheus Silva, Maria Pena, Rafael Chiappa, Gaspar	Authors

Anexo 3. Strobe

Estudo 1

Declaração STROBE—Lista de verificação de itens que devem ser incluídos em relatórios de *estudos transversais*

	item número	Recomendação	Nº da página
Título e resumo	1	(a) Indicar o desenho do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo	
		(b) Fornecer no resumo um resumo informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado	
Introdução			
Antecedentes/ razão	2	Explicar a base científica e a justificativa para a investigação que está sendo relatada	1
Objetivos	3	Declare objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas	1
Métodos			
Design de estudo	4	Apresente os principais elementos do projeto de estudo no início do artigo	
Contexto	5	Descreva o cenário, locais e datas relevantes, incluindo períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados	
Participantes	6	(a) Forneça os critérios de elegibilidade e as fontes e métodos de seleção dos participantes	2
Variáveis	7	Defina claramente todos os resultados, exposições, preditores, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito. Dê critérios diagnósticos, se aplicável	

Fontes de dados/ medição	8 *	Para cada variável de interesse, forneça as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição). Descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação se houver mais de um grupo	2
Tendência	9	Descreva quaisquer esforços para abordar possíveis fontes de viés	
Tamanho do estudo	10	Explique como se chegou ao tamanho do estudo	
Variáveis quantitativas	11	Explique como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descreva quais agrupamentos foram escolhidos e por que	
Métodos estatísticos	12	(a) Descrever todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controlar a confusão	2
		(b) Descreva quaisquer métodos usados para examinar subgrupos e interações	
		(c) Explique como os dados ausentes foram tratados	
		(d) Se aplicável, descreva os métodos analíticos levando em consideração a estratégia de amostragem	
		(e) Descreva quaisquer análises de sensibilidade	
Resultados			
Participantes	13 *	(a) Relate o número de indivíduos em cada estágio do estudo - por exemplo , números potencialmente elegíveis, examinados para elegibilidade, elegíveis confirmados, incluídos no estudo, completando o acompanhamento e analisados	
		(b) Justifique a não participação em cada etapa	
		(c) Considere o uso de um diagrama de fluxo	
Dados descritivos	14 *	(a) Forneça as características dos participantes do estudo (por exemplo , demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e possíveis fatores de confusão	1
		(b) Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse	

Dados de resultado	15 *	Relatar números de eventos de resultado ou medidas resumidas	
Resultados principais	16	(a) Dê estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas por fatores de confusão e sua precisão (por exemplo , intervalo de confiança de 95%). Deixe claro para quais fatores de confusão foram ajustados e por que eles foram incluídos	
		(b) Relatar os limites da categoria quando as variáveis contínuas foram categorizadas	
		(c) Se relevante, considere traduzir estimativas de risco relativo em risco absoluto por um período de tempo significativo	
Outras análises	17	Relate outras análises feitas - por exemplo , análises de subgrupos e interações e análises de sensibilidade	
Discussão			
Principais resultados	18	Resuma os principais resultados com referência aos objetivos do estudo	2
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, levando em consideração as fontes de potencial viés ou imprecisão. Discuta a direção e a magnitude de qualquer viés potencial	2
Interpretação	20	Dê uma interpretação geral cautelosa dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes	
Generalização	21	Discutir a generalização (validade externa) dos resultados do estudo	
Outra informação			
Financiamento	22	Forneça a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se aplicável, para o estudo original no qual o presente artigo se baseia	

* Forneça informações separadamente para grupos expostos e não expostos.

Nota: Um artigo de Explicação e Elaboração discute cada item da lista de verificação e fornece uma base metodológica e exemplos publicados de relatórios transparentes. A lista de verificação STROBE é melhor usada em conjunto com este artigo (disponível gratuitamente nos sites da PLoS Medicine em <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine em <http://www.annals.org/> e Epidemiologia em <http://www.epidem.com/>). Informações sobre a Iniciativa STROBE estão disponíveis em www.strobe-statement.org.

Estudo 2

Declaração STROBE—Lista de verificação de itens que devem ser incluídos em relatórios de *estudos transversais*

	item número	Recomendação	Nº da página
Título e resumo	1	(a) Indicar o desenho do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo	
		(b) Fornecer no resumo um resumo informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado	2
Introdução			
Antecedentes/ razão	2	Explicar a base científica e a justificativa para a investigação que está sendo relatada	4
Objetivos	3	Declare objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas	5
Métodos			
Design de estudo	4	Apresente os principais elementos do projeto de estudo no início do artigo	5
Contexto	5	Descreva o cenário, locais e datas relevantes, incluindo períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados	5
Participantes	6	(a) Forneça os critérios de elegibilidade e as fontes e métodos de seleção dos participantes	6
Variáveis	7	Defina claramente todos os resultados, exposições, preditores, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito. Dê critérios diagnósticos, se aplicável	
Fontes de dados/ medição	8 *	Para cada variável de interesse, forneça as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição). Descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação se houver mais de um grupo	6-8
Tendência	9	Descreva quaisquer esforços para abordar possíveis fontes de viés	6

Tamanho do estudo	10	Explique como se chegou ao tamanho do estudo	
Variáveis quantitativas	11	Explique como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descreva quais agrupamentos foram escolhidos e por que	8
Métodos estatísticos	12	(a) Descrever todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controlar a confusão	8
		(b) Descreva quaisquer métodos usados para examinar subgrupos e interações	8
		(c) Explique como os dados ausentes foram tratados	
		(d) Se aplicável, descreva os métodos analíticos levando em consideração a estratégia de amostragem	
		(e) Descreva quaisquer análises de sensibilidade	8
Resultados			
Participantes	13 *	(a) Relate o número de indivíduos em cada estágio do estudo - por exemplo , números potencialmente elegíveis, examinados para elegibilidade, elegíveis confirmados, incluídos no estudo, completando o acompanhamento e analisados	
		(b) Justifique a não participação em cada etapa	
		(c) Considere o uso de um diagrama de fluxo	
Dados descritivos	14 *	(a) Forneça as características dos participantes do estudo (por exemplo , demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e possíveis fatores de confusão	9
		(b) Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse	
Dados de resultado	15 *	Relatar números de eventos de resultado ou medidas resumidas	9-11
Resultados principais	16	(a) Dê estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas por fatores de confusão e sua precisão (por exemplo , intervalo de confiança de 95%). Deixe claro para quais fatores de confusão foram ajustados e por que eles foram incluídos	

		(b) Relatar os limites da categoria quando as variáveis contínuas foram categorizadas	
		(c) Se relevante, considere traduzir estimativas de risco relativo em risco absoluto por um período de tempo significativo	
Outras análises	17	Relate outras análises feitas - por exemplo , análises de subgrupos e interações e análises de sensibilidade	
Discussão			
Principais resultados	18	Resuma os principais resultados com referência aos objetivos do estudo	11-14
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, levando em consideração as fontes de potencial viés ou imprecisão. Discuta a direção e a magnitude de qualquer viés potencial	14
Interpretação	20	Dê uma interpretação geral cautelosa dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes	15
Generalização	21	Discutir a generalização (validade externa) dos resultados do estudo	11-14
Outra informação			
Financiamento	22	Forneça a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se aplicável, para o estudo original no qual o presente artigo se baseia	

* Forneça informações separadamente para grupos expostos e não expostos.

Nota: Um artigo de Explicação e Elaboração discute cada item da lista de verificação e fornece uma base metodológica e exemplos publicados de relatórios transparentes. A lista de verificação STROBE é melhor usada em conjunto com este artigo (disponível gratuitamente nos sites da PLoS Medicine em <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine em <http://www.annals.org/> e Epidemiologia em <http://www.epidem.com/>). Informações sobre a Iniciativa STROBE estão disponíveis em www.strobe-statement.org.

9. APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

A Oxigenação Muscular Periférica Durante o Exercício Dinâmico em Pacientes com DPOC, Insuficiência Cardíaca e Overlap comparada a Indivíduos Saudáveis: Efeitos da Resposta Ventilatória durante Exercício

Prezado participante da pesquisa,

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa ***A Oxigenação Muscular Periférica Durante o Exercício Dinâmico em Pacientes com DPOC, Insuficiência Cardíaca e Overlap comparada a Indivíduos Saudáveis: Efeitos da Resposta Ventilatória durante Exercício***, desenvolvida por Marcos Vinicius de Sousa Fernandes, Weder Alves da Silva e Natalia Souza Gomes, discentes de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob orientação do Professor Dr. Gaspar Rogerio da Silva Chiappa.

O convite a sua participação se deve ao fato do Sr(a) possuir o diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), ou Insuficiência Cardíaca (IC) ou ter as duas doenças associadas (DPOC-IC), chamada de overlap.

O objetivo central do estudo é: Analisar o impacto eficiência da ventilação, durante exercício, induzida pela ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) e Heliox (Hélio e oxigênio a 21%), na perfusão sanguínea da musculatura periférica e resposta ao exercício de pacientes com DPOC, IC, DPOC-IC comparada a indivíduos saudáveis.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas a partir do esclarecimento de todos os procedimentos, incluindo etapas de avaliação e intervenção. Os dados pessoais obtidos durante o estudo não serão publicados. A identificação será realizada por letras ou números. A privacidade e a confidencialidade de todos os participantes serão mantidas em sigilo total.

Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro, mantendo todos os arquivos obtidos em um armário trancado com cadeado.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito por telefone, através dos números: Marcos Vinicius de Sousa Fernandes (62) 99348-7219, Weder Alves da Silva (64) 98117-2047, Natália Souza Gomes (62) 98138-9353 Gaspar Rogerio da Silva Chiappa (51) 99117-7267.

A sua participação consistirá em buscar as informações sobre sua história clínica, sendo realizado exame físico, testes de função pulmonar, teste de cardiopulmonar incremental e submáxima. O indivíduo que concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido deverá realizar os testes listados abaixo:

Entrevista: O Sr(a) será entrevistado pelo pesquisador responsável para que possamos estar anotando seus dados sociodemográficos (peso, estatura, idade, endereço, medicação que faz uso) e sua história clínica (anamnese). Tempo média da entrevista (15 minutos).

Testes de função pulmonar: Esse teste consiste em respirar num tubo até o seu folego acabar. Durante o teste serão avaliados a quantidade máxima de ar que entra no seu pulmão e a quantidade de ar que sai dos pulmões. Durante o teste o Sr(a) poderá usar inalação de 400 mcg de salbutamol por meio de um inalador dosimetrado. Tempo média desse estimado é estimado em 60 minutos.

Teste de cardiopulmonar incremental: Esse teste consiste em verificar a sua condição em fazer exercício. O teste será realizado numa bicicleta para deixar mais confortável, onde avaliaremos o tempo de exercício e a resposta do seu coração durante o teste. Durante o teste, a intensidade do exercício vai aumentando a cada

minuto. Tempo média do exame, contando desde a sua preparação até o final do teste, estimado em 60 minutos.

Teste de cardiopulmonar de carga constante: Esse teste consiste em verificar a sua condição em fazer exercício. O teste cardiopulmonar de carga constante será realizado numa bicicleta cuja carga permanecerá sempre a mesma, onde avaliaremos o tempo de exercício e a resposta do seu coração durante o teste. Tempo média do exame, contando desde a sua preparação até o final do teste, estimado em 60 minutos. Serão necessários repetir o mesmo teste durante 3 vezes, um em condição ar ambiente, ou seja, respirando com o ar a sua volta; outro, respirando num tubo contendo uma mistura de gás (hélio e oxigênio a 21% de fração inspirada), e outro teste usando um equipamento de ventilação não invasiva (equipamento que auxiliará a sua respiração, sem causar esforço).

Os sujeitos participarão individualmente e todas as sessões serão totalmente supervisionadas. Se necessário, os indivíduos poderão usar um broncodilatador de curta ação.

Os participantes da pesquisa serão separados em três grupos:

- a) Insuficiência cardíaca (IC)
- b) Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- c) Associação entre DPOC e IC

As entrevistas com seus dados sociodemográficos e sua história clínica (anamnese) serão transcritas e armazenadas em um armário trancado com cadeado e, somente o pesquisador e seu orientador terão acesso.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/UniEVANGÉLICA.

Os riscos aqui descritos estarão associados ao teste cardiopulmonar. Os testes incrementais são testes em que o participante precisará ficar pedalando até no aguentar mais, ou sentir algum sintoma que faz com que o teste seja interrompido. Durante o teste é possível que sinta tontura, dor de cabeça ou até mesmo dores nas pernas. Esses sintomas são frequentes nesse tipo de teste, e cessados após o término do teste. É possível que após o teste sinta dores musculares em função do exercício.

Durante todo teste, o Sr(a) será monitorizado para que possamos ter controle dos seus sinais vitais.

É importante ressaltar, que a sua participação é essencial para que possamos compreender o que acontece com a sua resposta ao exercício durante os testes propostos. O Sr(a) terá o benefício de obter os resultados dos exames para que possa levar ao seu médico.

Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos. Os nomes dos pacientes não serão divulgados em nenhuma apresentação dos resultados.

Confidencialidade e privacidade dos dados

- 1) Os dados do participante da pesquisa são confidenciais e serão encaminhados aos pesquisadores para análises estatísticas somente após a devida anonimização por códigos;
- 2) Somente os pesquisadores, poderão ter acesso aos dados pessoais dos participantes, assegurando o compromisso profissional com o sigilo absoluto das informações no TCLE.
- 3) Não será usado informações de prontuários.

Assinatura do Pesquisador Responsável – UniEVANGÉLICA

Contato com o(a) pesquisador(a) responsável:

Marcos Vinicius de Sousa Fernandes. Tel. (62) 99348-7219.

Gaspar Rogerio da Silva Chiappa. Tel. (51) 99117-7267.

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária – Anápolis/GO CEP:
75083-580

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA

Eu, _____ CPF nº _____, abaixo assinado, concordo voluntariamente em participar do estudo acima descrito, como participante. Declaro ter sido devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Marcos Vinicius de Sousa Fernandes e Gaspar Rogerio da Silva Chiappa sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha participação. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e recebi telefones para entrar em contato, a cobrar, caso tenha dúvidas. Fui orientado para entrar em contato com o CEP - UniEVANGÉLICA (telefone 3310-6736), caso me sinta lesado ou prejudicado. Foi-me garantido que não sou obrigado a participar da pesquisa e posso desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Recebi uma via deste documento.

Anápolis, ____ de _____ de 20____,

Assinatura do participante da pesquisa

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UniEVANGÉLICA:

Tel e Fax - (0XX) 62- 33106736

E-mail: cep@unievangelica.edu.br