

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DA
REGIÃO CENTRO-OESTE

GISELE WALTER DA SILVA BARBOSA

**IMPACTOS DO TABAGISMO NA MORFOFISIOLOGIA CARDIOPULMONAR
E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA**

CAMPO GRANDE

2022

GISELE WALTER DA SILVA BARBOSA

**IMPACTOS DO TABAGISMO NA MORFOFISIOLOGIA CARDIOPULMONAR
E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA**

Tese apresentada como requisito para defesa de Título de Doutorado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller. Linha de pesquisa: Respostas ao exercício e saúde humana.

Campo Grande

2022

GISELE WALTER DA SILVA BARBOSA

**IMPACTOS DO TABAGISMO NA MORFOFISIOLOGIA CARDIOPULMONAR
E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA**

Tese apresentada como requisito para defesa de Título de Doutorado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller. Linha de pesquisa: Respostas ao exercício e saúde humana.

Banca examinadora:	Nota/conceito
_____ Paulo de Tarso Guerrero Muller – UFMS	_____
_____ Paula Felipe Martinez – UFMS	_____
_____ Daniel Alexandre Boulosa Álvarez - UFMS	_____
_____ André Luis Pereira de Albuquerque - USP	_____
_____ Leandro Cruz Mantoani - UEL	_____

Campo Grande/ MS, 20 de Junho de 2022.

Avaliação final: Aprovada ()

Reprovada ()

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus forte e poderoso! Ao digno de todo louvor, Senhor Jesus
Cristo!
Ao Mauro e à Olívia, meus amores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que a cada dia me ensina que Seus planos, para minha vida, são maiores que os meus.

Obrigada, Mauro, por ser meu parceiro, por sempre acreditar em meu potencial e me apoiar.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller, que, com paciência e sabedoria, se dedicou a me instruir.

Agradeço especialmente a toda a equipe do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo Hospital Universitário, que trabalha diariamente com dedicação e sempre me apoiou.

Agradeço aos pesquisadores e profissionais que contribuíram diretamente com a realização desta pesquisa: Leandro Steinhort, Goelzer, Eduardo Conceição, Reigota, Gerson Gatass Orro, Leandro Basso, Daniela Ribeiro Aleixo Fernandes, Ana Christina Xavier.

Agradeço aos voluntários participantes da pesquisa que, de forma muito generosa, contribuíram com a existência deste trabalho.

RESUMO

BARBOSA, GWS. EFEITOS DO TABAGISMO NA MORFOFISIOLOGIA CARDIOPULMONAR E EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Campo Grande – MS, 2022. [Tese de Doutorado – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

O tabagismo e a insuficiência cardíaca (IC), isoladamente, afetam a circulação do tórax, podendo levar a alterações micro- e macrovasculares. Além disso, a presença de enfisema pulmonar (*low attenuation area*, LAA %) foi pouco estudada na IC associada ao tabagismo, sem doença pulmonar obstrutiva crônica. Assim, doença microvascular e enfisema pulmonar são fatores importantes na ineficiência ventilatória, pois contribuem para o distúrbio na relação ventilação-perfusão. Portanto, como objetivo primário, verificamos a hipótese original de que a ineficiência ventilatória no exercício, o grau de enfisema e as alterações vasculares do tórax seriam menores em um grupo de pacientes com IC nunca expostos ao tabagismo ativo (Grupo 1), comparado a um grupo de indivíduos com as mesmas características clínico-demográficas expostos ao tabagismo ativo durante a vida (Grupo 2). Adicionalmente, a eficiência ventilatória foi analisada por um novo método ($\eta V'_E$). Como objetivo secundário, exploramos as correlações entre diâmetros vasculares para área seccional cruzada de vasos com menos de 5mm ($CSA_{<5mm}$) e a relação entre diâmetro de artéria pulmonar e aorta (AP/Ao) com variáveis de potência (W) e consumo pico de oxigênio ($V'O_2$), além de eficiência ventilatória, para o grupo total (n=34). Entre outros testes, tanto o Grupo 1 (n=17) como o Grupo 2 (n=17) realizaram espirometria completa, teste de difusão pelo monóxido de carbono (DCO), tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Como resultado, os grupos foram pareados adequadamente para variáveis clínico-demográficas. Os Grupos 1 e 2, respectivamente, não apresentaram diferenças significativas (média±DP) para parâmetros de eficiência ventilatória, incluindo o novo método ($\eta V'_E=10,1\pm 2,9\%$ e $10,3\pm 2,7\%$, $p=0,878$). Também não houve diferença significativa para diâmetro microvascular ($CSA_{<5mm}$ $0,5\pm 0,1\%$ e $0,7\pm 0,3\%$, $p=0,244$), relação AP/Ao ($0,81\pm 0,1$ e $0,83\pm 0,1$, $p=0,333$) e LAA ($1,3\pm 0,6\%$ e $2,6\pm 5,6\%$, $p=0,884$). Para o grupo total, as correlações mais fortes foram entre $W\%$ previsto ($\rho=0,760$, $p<0,001$), $V'O_2\%$ previsto ($\rho=0,745$, $p<0,001$) e relação AP/Ao ($\rho= - 0,470$, $p=0,008$) com $\eta V'_E$. Concluímos que, no grupo estudado, o tabagismo não foi um fator adverso adicional para deteriorar a eficiência ventilatória, observamos também, que a estrutura vascular estudada e a quantificação de enfisema por TCAR não foram diferentes entre os grupos. Por outro lado, o novo índice de eficiência ventilatória estudado parece ser mecanisticamente mais interligado à *performance* aeróbia e relação AP/Ao, um indicador promissor de hipertensão pulmonar.

Descritores: Hábito de fumar, Insuficiência cardíaca, exercício.

ABSTRACT

BARBOSA, GWS. EFFECTS OF SMOKING ON CARDIOPULMONARY MORPHOPHYSIOLOGY AND VENTILATORY EFFICIENCY IN INDIVIDUALS WITH HEART FAILURE. Campo Grande - MS, 2022. [Doctoral Thesis - Federal University of Mato Grosso do Sul].

Smoking and heart failure (HF) alone affect the thoracic circulation, which can lead to micro- macrovascular disease. In addition, the presence of pulmonary emphysema (*low attenuation* area, LAA %) has been poorly studied in smoking associated with HF and without chronic obstructive pulmonary disease. Thus, microvascular disease and emphysema are important factors in ventilatory inefficiency, as both contribute for ventilation-perfusion inequality. Therefore, as a primary objective, we verified the original hypothesis that the ventilatory inefficiency, the degree of emphysema and vascular changes in the chest would be lower in a group of patients with HF never exposed to active smoking (Group 1), compared to a group of individuals with the same clinical-demographic characteristics, exposed to active smoking during their lifetime (Group 2). Additionally, the ventilatory efficiency was analyzed by a new method ($\eta V'_E$). As a secondary objective, we explored the correlations between vascular diameters for cross-sectional area of vessels less than 5mm ($CSA_{<5mm}$) and the ratio between pulmonary artery and aorta diameter (PA/Ao) with Power(W) and peak oxygen consumption ($V'O_2$), for the total group (n=34). Among other tests, both Group 1 (n=17) and Group 2 (n=17) performed complete spirometry, carbon monoxide diffusion test (DCO), high resolution chest computed tomography (HRCT) and cardiopulmonary exercise testing (CPET). As results, the groups were properly matched for clinical-demographic variables. Groups 1 and 2, respectively, did not show significant differences for ventilatory efficiency parameters (mean \pm SD), including the new method ($\eta V'_E=10.1\pm 2.9\%$ and $10.3\pm 2.7\%$, $p=0.878$). There was also no significant difference for microvascular diameter ($CSA_{<5mm}$ $0.5\pm 0.1\%$ and $0.7\pm 0.3\%$, $p=0.244$), PA/Ao ratio (0.81 ± 0.1 and 0.83 ± 0.1 , $p=0.333$) and LAA ($1.3\pm 0.6\%$ and $2.6\pm 5.6\%$, $p=0.884$). For the total group, the strongest correlations were between $W\%$ predicted ($\rho=0.760$, $p<0.001$), $V'O_2\%$ predicted ($\rho=0.745$, $p<0.001$) and PA/Ao ratio ($\rho=-0.470$, $p=0.008$) with $\eta V'_E$. We conclude that smoking was not an additional adverse factor to deteriorate ventilatory efficiency, as the vascular structure studied and the quantification of emphysema by HRCT were not different between the groups. On the other hand, the new ventilatory efficiency index studied seems to be mechanistically more linked to aerobic performance and PA/Ao ratio, a promising indicator of pulmonary hypertension.

Descriptors: Smoking, Heart failure, exercise.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Potenciais mecanismos subjacentes à (in)tolerância ao exercício em fumantes sintomáticos e principais anormalidades clínicas comparativas..... 20
- Figura 2. Gráfico de dispersão com linha de tendência e exemplo de equação de regressão linear para a determinação da relação $V'_E-V'CO_2$ *slope*. Fonte: Arquivo pessoal.....23
- Figura 3. Gráfico de dispersão exemplificando o ponto mais baixo (nadir) da curva $V'_E/V'CO_2$ vs tempo. Fonte: Arquivo pessoal.....24
- Figura 4. Fluxograma do processo de recrutamento inicial, inclusão, exclusão e amostra final dos indivíduos participantes da pesquisa.....31
- Figura 5. Gráficos de dispersão representando $V'O_2$ (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória usuais $V'_E-V'CO_2$ *slope* (A), $V'_E-V'CO_2$ intercepto (B) e $V'_E/V'CO_2$ *nadir* (C).....45
- Figura 6. Gráficos de dispersão representando $V'O_2$ (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória da nova proposta: $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).....46
- Figura 7. Gráficos de dispersão representando Carga (% do previsto) *versus* $V'_E-V'CO_2$ *slope* (A), $V'_E/V'CO_2$ *nadir* (B) e $V'_E-V'CO_2$ *intercepto* (C).....47
- Figura 8. Gráficos de dispersão representando Carga (% do previsto) *versus* variáveis $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).....47
- Figura 9. Gráficos de dispersão representando $CSA_{<5mm}$ (%) *versus* $V'_E-V'CO_2$ *slope* (A), $V'_E/V'CO_2$ *nadir* (B) e $V'_E-V'CO_2$ *intercepto* (C).....48

Figura 10. Gráficos de dispersão representando $CSA < 5mm$ (%) versus $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).....	48
Figura 11. Gráficos de dispersão apresentando a $CSA < 5mm$ (%) versus $V'O_2$ (% do previsto) (A) e carga (% do previsto) (B).....	49
Figura 12. Gráficos de dispersão representando a razão AP/Ao versus $V'_E - V'CO_2$ slope (A), $V'_E/V'CO_2$ nadir (B) e $V'_E - V'CO_2$ intercepto (C).....	50
Figura 13. Gráficos de dispersão representando a razão AP/Ao versus $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).....	51
Figura 14. Gráficos de dispersão representando a razão AP/Ao versus $V'O_2$ (% do previsto) (A) e carga (% do previsto) (B).....	51
Figura 15. Gráficos Box Plot comparando LAA (A), $CSA < 5mm$ (B) e AP/Ao (C) entre os Grupos 1 e 2.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variáveis clínico-demográficas, do exame Doppler-ecocardiograma transtorácico e questionários de níveis de atividade física diária e qualidade de vida nos Grupo 1 e 2.....	41
Tabela 2: Variáveis da função pulmonar em repouso nos Grupos 1 e 2.....	42
Tabela 3: Variáveis obtidas da análise da TCAR nos Grupos 1 e 2.....	43
Tabela 4: Variáveis medidas no pico do TECP para os Grupos 1 e 2.....	44
Tabela 5: Variáveis de eficiência ventilatória nos Grupos 1 e 2.....	44

LISTA DE ABREVIações

- Δ CI: Diferença entre capacidade inspiratória basal e no pico do exercício
- AA: Antagonistas da aldosterona
- Ao: Aorta
- AP/Ao: Relação entre diâmetros da artéria pulmonar e aorta
- AP: Artéria pulmonar
- ATP: Trifosfato de adenosina
- BB: Betabloqueador
- CAT: Teste de avaliação da DPOC
- CI/CPT: Relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total
- CI: Capacidade inspiratória
- cmH₂O: Centímetros de água
- CO: Monóxido de carbono
- CO₂: Dióxido de carbono
- CPT: Capacidade pulmonar total
- CRF: Capacidade residual funcional
- CSA: Secção transversa de pequenos vasos pulmonares
- CSA_{<5mm}: Secção da área transversa para vasos pulmonares < 5 mm²
- CVF: Capacidade vital forçada
- DCO/VA: Razão entre capacidade de difusão de monóxido de carbono e ventilação alveolar
- DCO: Capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono
- DDVE: Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
- DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica
- DTFP: Diretrizes para testes de função pulmonar
- EDPP: Espessura diastólica da parede posterior
- EDS: Espessura diastólica do septo
- FC: Frequência cardíaca
- FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada
- FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- FR: Frequência respiratória
- Fres: Frequência de ressonância

GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*

Hb: Hemoglobina

HCO₃⁻: Bicarbonato sanguíneo

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda

Hz: Hertz

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IC: Insuficiência cardíaca

ICFER: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IMC: Índice de massa corpórea

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*

L: Litros

LAA: *Low Pulmonary Attenuation* / Porcentagem de enfisema pulmonar

LAFIR: Laboratório de fisiopatologia Respiratória

LIN: Limite inferior da normalidade

METS: *Metabolic equivalent intensity level* (gasto energético)

mL: Mililitros

mmHg: Milímetros de mercúrio

MMII: Membros inferiores

mMRC: Conselho de Pesquisa Médica modificado

N/A: Não aplicável

N₂: Nitrogênio

NI: Não investigado

NO: Óxido nítrico

NYHA: *New York Heart Association*

O₂: Oxigênio

OVA: Obstrução das vias aéreas

PaCO₂: Pressão arterial de dióxido de carbono

PAD: Pressão arterial diastólica

PaO₂: Pressão arterial de dióxido de oxigênio

PAS: Pressão arterial sistólica

PCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR: Ponto de compensação respiratória

pH: Potencial hidrogênico sanguíneo

PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar

PuO₂: Pulso de oxigênio

Q: Perfusão

R5: Resistência das vias aéreas a 5 Hz

R5-R20: Diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz

SF- 36: *Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey*

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar

TFP: Testes de função pulmonar

TMV'CO₂: Taxa constante de remoção de CO₂

V: Ventilação

V'CO₂: Remoção de dióxido de carbono

V_E /V'CO₂: Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono

V_E /V'O₂: Equivalente ventilatório para o oxigênio

V_E: Volume-minuto expirado

V'O₂: Consumo de oxigênio

VE: Ventrículo esquerdo

VEF₁/CVF: Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VR: Volume residual

X5: Reatância das vias aéreas à 5 Hz durante a oscilometria de impulso

ηV_E: Eficiência ventilatória

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Insuficiência Cardíaca	11
2.1.1 Definição.....	11
2.1.2 Aspectos epidemiológicos e fatores de risco.....	11
2.1.3 Diagnóstico, classificação e tratamento da insuficiência cardíaca	12
2.1.4 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca	13
2.2 Tabagismo	16
2.2.1 Importância do Tabagismo	16
2.2.2 Epidemiologia do tabagismo.....	16
2.2.3 Efeitos pulmonares e sistêmicos	17
2.3 Insuficiência cardíaca e tabagismo	21
2.4 Ineficiência ventilatória	22
2.4.1 Definição.....	22
2.4.2 Variáveis de ineficiência ventilatória	22
2.4.3 Uma nova abordagem proposta	24
2.5 Ineficiência ventilatória na insuficiência cardíaca.....	25
2.6 Ineficiência ventilatória no fumante sem DPOC	26
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos	27
4. HIPÓTESES	28
5. METODOLOGIA	29
5.1 Delineamento, local de pesquisa e população estudada.	29
5.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	30
5.2.1 Inclusão	30
5.2.2 Exclusão	30
5.3 Exames e testes clínicos.....	32
5.3.1 Espirometria.....	32
5.3.2 Oscilometria de impulso.....	32

5.3.3	Teste de difusão pulmonar	33
5.3.4	Medida dos volumes pulmonares	33
5.3.5	Ecocardiograma transtorácico	34
5.3.6	TCAR e dimensões vasculares.....	34
5.3.7	Questionários de qualidade de vida, atividade física e dispneia.....	36
5.3.8	Teste de exercício cardiopulmonar.....	36
5.4	Análise dos dados, cálculo amostral e estatística	38
6.	RESULTADOS	40
7.	DISCUSSÃO.....	53
8.	IMPLICAÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	60
9.	CONCLUSÃO	61
10.	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO A – PROTOCOLO DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA.....	76
	APÊNDICE A – NOVAS VARIÁVEIS DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA.....	81
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO...	86
	APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	88
	APÊNDICE D – PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	90

1. INTRODUÇÃO

A análise abrangente dos efeitos da associação do tabagismo com a insuficiência cardíaca (IC) a partir de uma perspectiva morfofisiológica e funcional com ênfase sistêmica e cardiopulmonar é uma demanda escassa na literatura científica. Ambas condições são pertinentes considerando-se sua prevalência mundial e os impactos gerados nos indivíduos por suas fisiopatologias, que resultam em limitações funcionais, redução na qualidade de vida, prognóstico desfavorável, mortalidade e impactos nos custos da saúde pública em todo o mundo.

O hábito de fumar está relacionado ao desenvolvimento de doenças do sistema respiratório e cardiovascular. Já é relativamente bem estudada a associação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e IC. No entanto, na fase pré-clínica da DPOC, o fumante pode desenvolver inúmeras alterações funcionais, pulmonares e sistêmicas, como recentemente revisado pela autora (MULLER *et al.*, 2019). Semelhantemente, a IC compromete, além do sistema cardiovascular, os sistemas musculoesquelético e pulmonar (BLOOM *et al.*, 2017), impactando negativamente na tolerância ao exercício e tendo relação diretamente proporcional ao prognóstico da doença (NAYOR *et al.*, 2020).

Está bem fundamentado na literatura que a ineficiência ventilatória é um fator relevante para a redução da capacidade para o exercício, tanto no tabagismo quanto na IC. Propõe-se neste estudo, de forma inédita, a análise dos efeitos que ambas as doenças associadas podem suscitar na eficiência ventilatória, e o plausível papel das alterações circulatórias centrais e de possível enfisema pulmonar nesse quadro, incluindo uma abordagem recentemente proposta pelo nosso grupo de pesquisa (APÊNDICE A).

Ao se alcançarem os objetivos do presente estudo, haverá melhor compreensão dos efeitos fisiopatológicos aditivos da associação do tabagismo com a IC, elucidando uma base de conhecimento que contribuirá com o melhor manejo do diagnóstico funcional e do tratamento desse público ainda pouco abordado nesse sentido.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Insuficiência Cardíaca

2.1.1 Definição

A IC é uma síndrome clínica sistêmica complexa com disfunção cardíaca sistólica ou diastólica e suprimento sanguíneo inadequado para a demanda metabólica tissular (MCDONAGH *et al.*, 2021). As principais alterações hemodinâmicas são o inadequado débito cardíaco e a elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica, fatos que levam a inadequada perfusão tecidual, com a apresentação dos sintomas durante o exercício, evoluindo para o repouso (BOCCHI *et al.*, 2012; MCDONAGH *et al.*, 2021).

2.1.2 Aspectos epidemiológicos e fatores de risco

Trata-se de uma doença com importante impacto para a área da saúde, sendo o principal desfecho da maioria das doenças que acometem o coração. Estima-se que 23 milhões de pessoas tenham a IC em todo o mundo e que a sobrevida seja de apenas 35% após o quinto ano de diagnóstico (ROHDE *et al.*, 2018).

No Brasil, problemas como a falta de acesso ao manejo preventivo e adequado tratamento em populações menos favorecidas socioeconomicamente são entraves que têm mantido desfechos negativos em relação a essa doença (BOCCHI *et al.*, 2013). Cerca de 40% das internações hospitalares estão relacionadas à descompensação da IC, sendo que essa proporção se eleva em populações mais idosas. Outro dado preocupante é a elevada taxa de mortalidade em pacientes internados, quando comparada à de outros países: cerca de 8,5% (BOCCHI *et al.*, 2013).

O principal fator de risco associado ao desenvolvimento da IC é a hipertensão arterial sistêmica. O infarto agudo do miocárdio (IAM) é apontado como responsável por cerca de dois terços dos casos de IC. Outras etiologias cardíacas incluem miocardite, cardiomiopatias, doenças valvulares e infecções, como a doença de Chagas (BOCCHI *et al.*, 2013). As causas extracardíacas são profusas e incluem distúrbios endócrinos, doenças sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico), uso abusivo

de álcool ou outras drogas, incluindo as relacionadas à quimioterapia para tratamento de câncer (BLOOM *et al.*, 2017).

O tabagismo também é apontado como um importante fator de risco para o desenvolvimento da IC (ROHDE *et al.*, 2018). Além disso, o tabagismo ainda reduz a qualidade de vida (CONARD *et al.*, 2009), incrementa o risco de desenvolvimento de doença arterial periférica (LI *et al.*, 2017) e de morte súbita em portadores de IC (JAVAHERI; SHUKLA; WEXLER, 2012).

2.1.3 Diagnóstico, classificação e tratamento da insuficiência cardíaca

O diagnóstico da IC é baseado na presença de sintomas clínicos como dispneia aos esforços, edema periférico, congestão pulmonar, entre outros. Exames laboratoriais, radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico subsidiam um diagnóstico mais apurado (ROHDE *et al.*, 2018; MCDONAGH *et al.*, 2021). O ecocardiograma transtorácico é o exame mais oportuno porque pode não só estabelecer o diagnóstico de IC, mas também classificar a doença (HAJOULI; LUDHWANI, 2022). A determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) determina se a IC é com a FEVE reduzida ($\leq 40\%$), levemente reduzida (41% - 49%) ou preservada ($>50\%$) (ROHDE *et al.*, 2018; MCDONAGH *et al.*, 2021).

O ecocardiograma transtorácico auxilia na avaliação da estrutura e função valvar, funções ventriculares, tamanho das cavidades e espessuras parietais, sendo fundamental na estratificação de risco dos pacientes com IC. Nos casos de IC com FEVE reduzida, podem ser medidos pelo ecocardiograma o aumento do diâmetro e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) (diâmetro do VE acima de 60 mm ou 32 mm/m com volume do VE superior a 97 mL/m) e o diâmetro e volume sistólico final (diâmetro do VE maior que 45 mm ou 25 mm/m com volume acima de 43 mL/m) (HAJOULI; LUDHWANI, 2022).

A classificação clínica da doença é feita a partir da *New York Heart Association* (NYHA), que avalia os sintomas da doença cardíaca, estratificando os graus de limitação impostos pela doença para atividades de vida diária e para o desempenho físico funcional da seguinte maneira (MCDONAGH *et al.*, 2021):

- Classe I: sem limitação para atividade física comum. Ausência de dispneia e fadiga.
- Classe II: leve limitação física para atividade física comum. Dispneia e fadiga leve. Sem desconforto em repouso.
- Classe III: acentuada limitação para atividade física comum. Dispneia e fadiga acentuada. Sem desconforto em repouso.
- Classe IV: incapaz de realizar atividade física comum sem dispneia e fadiga elevada. Sintomas presentes em repouso.

O tratamento da IC é tão variado quanto as causas e apresentações da doença e pode contar com medidas farmacológicas e não farmacológicas (ROHDE *et al.*, 2018). A orientação nutricional e dietética, a reabilitação cardíaca, a atividade física, as ações de controle do consumo de álcool, a cessação do tabagismo e consumo de outras drogas e os procedimentos cirúrgicos, sendo o transplante cardíaco o mais delicado deles e realizado apenas em última instância, compõem o tratamento não farmacológico e representam as recomendações de sociedades de cardiologia nacionais e internacionais (ROHDE *et al.*, 2018; MCDONAGH *et al.*, 2021).

2.1.4 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

Com uma fisiopatologia complexa e etiologia variada, a IC tem início com uma lesão direta ao miocárdio ou com doenças sistêmicas, que reduzem a capacidade de contração dos ventrículos cardíacos (MCDONAGH *et al.*, 2021). Vários mecanismos compensatórios são ativados inicialmente e podem promover melhora na contração ventricular. No entanto, com a progressão da doença, ocorre a falha desses mecanismos e os sintomas pioram (BLOOM *et al.*, 2017). O desenlace dos mecanismos compensatórios são os efeitos sistêmicos, abrangendo anormalidades da função e estrutura cardíaca, alterações na função pulmonar e renal, ativação do sistema neuro-humoral (estimulando principalmente o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático) e alterações musculoesqueléticas que culminam com a redução da funcionalidade (MCMURRAY *et al.*, 2012).

Os doentes com IC podem apresentar alterações da função sistólica, alterações da função diastólica ou ambas. As alterações estruturais e funcionais cardíacas variam conforme a etiologia e a gravidade da doença. O remodelamento cardíaco

decorrente das injúrias etiológicas pode estar relacionado ao tamanho das câmaras cardíacas, a espessamentos das paredes ventriculares, a disfunções valvares, a pericardiopatias e a alterações na FEVE (HAJOULI; LUDHWANI, 2022).

As anormalidades pulmonares que causam a dispneia característica podem ser decorrentes da associação com comorbidades ou resultantes propriamente da síndrome da IC. A congestão é um achado clínico comum em pacientes com IC moderada a grave e é marcadora de descompensação, podendo ser uma preditora para a necessidade de readmissão hospitalar (GARGANI, 2016).

A espirometria e a capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono (DCO) são exames de função pulmonar amplamente recomendados para pacientes com IC, por apresentarem uma avaliação integrada da função respiratória. Comumente, a espirometria apresenta parâmetros normais na IC, sendo possível observar em pacientes graves a presença de distúrbio ventilatório restritivo ocasionado pelo aumento cardíaco (APOSTOLO *et al.*, 2012). Já a redução da DCO é bem documentada e se relaciona ao edema intersticial, lesão hidrostática e remodelamento da membrana alvéolo-capilar (GUAZZI, 2008; APOSTOLO *et al.*, 2012).

A disfunção vascular e as alterações musculares podem ser determinantes na condição física de indivíduos com IC. A disfunção endotelial é provocada por um processo inflamatório crônico e por estresse oxidativo que aumenta a concentração de espécies reativas de oxigênio (O₂), diminuindo a atividade do óxido nítrico, de forma a reduzir o relaxamento do músculo liso vascular (ESLER; KAYE, 2000). A hiperatividade do sistema nervoso simpático, presente em indivíduos com IC, também contribui com um elevado estado vasoconstritor (BRANDES; KREUZER, 2005). Essas respostas têm efeitos prejudiciais sobre o próprio miocárdio e sistemicamente afetam os rins, músculos esqueléticos, pulmões, fígado e outros órgãos (MCMURRAY *et al.*, 2012).

Nos pulmões, mais especificamente, a doença vascular está associada à diminuição da capacidade aeróbia em indivíduos com IC (GORTER *et al.*, 2018; BASSO *et al.*, 2022). As alterações vasculares pulmonares identificadas via tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) sem contraste com quantificação da área de secção transversa (CSA) de pequenos vasos pulmonares comparadas com a área pulmonar total (%CSA_{<5mm}) têm despontado como uma técnica de avaliação acessível e não invasiva da disfunção vascular pulmonar,

havendo escassos estudos. No entanto, na população com IC, Um %CSA_{<5mm} mais elevado pode indicar aumento da perfusão pulmonar e hipertensão pulmonar em indivíduos com IC. Também já foi demonstrado potencial prognóstico para mortalidade e hospitalização (KAGAMI, 2021). A relação da dimensão da artéria pulmonar com a da aorta (AP/Ao) também já foi relacionada a desfechos de hospitalização e mortalidade na IC: uma relação AP/Ao ≥ 1 teve um uma taxa de mortalidade hospitalar de 5,4%, comparada a 1,2% para aqueles com uma relação AP/Ao < 1 (IEKI, 2019). O impacto dessas anormalidades vasculares sobre a capacidade para o exercício também foram recentemente demonstrados pela equipe de pesquisa na qual a autora participa (BASSO *et al.*, 2022 – APÊNDICE D).

A intolerância ao exercício representada pela dispneia e fadiga é atribuída em parte aos distúrbios musculares esqueléticos, também por causa do descondicionamento, e tem efeitos no prognóstico da doença (PIEPOLI *et al.*, 2010). Diversos fatores podem estar relacionados às alterações musculares, tais como a redução da oferta de O₂ que resulta da baixa capacidade vasodilatadora e o reduzido fluxo sanguíneo para os músculos durante o exercício, intimamente relacionados à baixa capacidade aeróbica (BOCCHI *et al.*, 2012).

Um processo inflamatório crônico que pode gerar alterações degenerativas musculares conhecido como a “Hipótese muscular da IC” explica o aumento da produção de radicais livres e consequente produção de citocinas pró-inflamatórias, o que culmina com a apoptose de músculo esquelético e cardíaco, promovendo remodelamento cardíaco, caquexia, com diminuição do percentual de fibras musculares do tipo I e aumento das do tipo IIb (COATS *et al.*, 1994; UKENA *et al.*, 2010, MULLER *et al.*, 2019). A manifestação dessas alterações se traduz na redução de força e resistência muscular (GOSKER *et al.*, 2003), além de culminar em alterações ventilatórias que limitam o exercício por meio da ineficiência ventilatória, abordadas adiante.

2.2 Tabagismo

2.2.1 Importância do Tabagismo

O tabagismo é um dos mais importantes problemas de saúde pública e uma das principais causas preveníveis de morte no mundo (MACERA *et al.*, 2011; World Health Organization, 2014). O hábito de fumar está relacionado ao desenvolvimento de doenças do sistema respiratório, estando entre as principais a DPOC e o câncer de pulmão, além de doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana e a IC (MACERA *et al.*, 2011; World Health Organization, 2014). Mesmo tabagistas que ainda não desenvolveram nenhum tipo de doença podem apresentar consequências negativas relacionadas ao efeito do tabagismo, como uma capacidade para o exercício reduzida (CARAM *et al.*, 2016).

Os efeitos do tabagismo são sistêmicos e podem consequentemente afetar a *performance* no exercício que é dependente da associação de fatores como força, resistência muscular e capacidade cardiorrespiratória (REGAN *et al.*, 2015). No entanto, por anos as pesquisas que visavam a esclarecer os impactos do tabagismo na *performance* no exercício mantinham o foco nos efeitos relacionados aos sistemas cardiovascular, metabólico e muscular, deixando em segundo plano os impactos relacionados à função respiratória prejudicada (HUIE, 1996; MULLER *et al.*, 2019).

Estudos demonstram que mesmo o tabagismo leve pode provocar alterações pulmonares como o aumento na resistência ao fluxo aéreo, lesões microvasculares e enfisema pulmonar, resultando em dispneia precoce e menor *performance* durante o exercício (CLINI; BEGHÉ; FABBRI, 2016; RIZZI *et al.*, 2016).

2.2.2 Epidemiologia do tabagismo

Estima-se que haja mais de 1 bilhão de fumantes em todo o mundo, sendo que a maioria se encontra em países de baixa renda. Atribui-se anualmente 6 milhões de óbitos ao tabagismo ativo e outras 603 mil mortes ao tabagismo passivo (World Health Organization, 2014).

No Brasil, a prevalência do tabagismo tem se reduzido nos últimos anos, principalmente por causa de políticas públicas de combate e controle do tabaco. No entanto, este continua sendo o terceiro fator de risco causador de morte e morbidade

no país (PINTO *et al.*, 2019). Estima-se que a prevalência do uso do tabaco em indivíduos maiores de idade seja de 15%, correspondendo a 21,8 milhões de brasileiros. Esses dados são alarmantes, principalmente pelo fato de evidências epidemiológicas relacionarem o tabagismo ao número aproximado de 50 doenças (CARDOSO *et al.*, 2021).

2.2.3 Efeitos pulmonares e sistêmicos

Atualmente sabe-se que mesmo o tabagismo leve pode provocar alterações pulmonares, como o aumento na resistência ao fluxo aéreo, lesões microvasculares e enfisema pulmonar resultando em dispneia precoce e menor *performance* durante o exercício (REGAN *et al.*, 2015; CLINI; BEGHÉ; FABBRI, 2016; RIZZI *et al.*, 2016). As alterações pulmonares iniciais observadas em tabagistas são bastante heterogêneas, podendo apresentar sintomas como tosse, secreção pulmonar e dispneia, além de aumento da resistência das vias aéreas, enfisema pulmonar precoce e doença microvascular (RENNARD; DRUMMOND, 2015). Por vezes, essas alterações pulmonares podem ser sutis a ponto de não preencherem os critérios para o diagnóstico da DPOC, mas podem estar acompanhadas ou não de sintomas respiratórios como tosse crônica, expectoração, dispneia e sibilos expiratórios, além de impactarem na qualidade de vida, funcionalidade e capacidade para o exercício (FURLANETTO *et al.*, 2014; RENNARD; DRUMMOND, 2015; SOUMAGNE *et al.*, 2016; WOODRUFF *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-ROISIN *et al.*, 2017).

As substâncias presentes na fumaça do cigarro são as responsáveis por gerar inflamação nas vias aéreas e recrutamento de células relacionadas a processos infecciosos que promovem lesão e conseqüente espessamento das vias aéreas, com aumento do número de células produtoras de muco e da intensidade dessa produção (YOSHIDA; TUDER, 2007). As vias aéreas de menor calibre podem sofrer remodelamento pelo acréscimo da produção de tecido conjuntivo fibroso, gerando seu espessamento e resultando em limitação do fluxo aéreo em tabagistas (VESTBO *et al.*, 2013).

Exames espirométricos de tabagistas sem DPOC revelam disfunções mesmo em fumantes com baixa carga tabágica, quando comparados com indivíduos que nunca fumaram. Evidenciam-se reduções da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), da razão entre volume expiratório

forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) e do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF_{25-75%}), sugerindo doença de pequenas vias aéreas que conseqüentemente pode influenciar no desempenho em atividades de vida diária e principalmente no exercício (KIRBY *et al.*, 2013; FURLANETTO *et al.*, 2014; REGAN *et al.*, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016).

A hiperinsuflação dinâmica tem sido apontada como um dos mecanismos relacionados à redução da *performance* para o exercício em tabagistas com limitação no fluxo aéreo, gerando maior sensação de dispneia (SOUMAGNE *et al.*, 2016). A ventilação máxima no exercício submáximo pode ser até 16% menor em tabagistas, quando comparados com não tabagistas (KOBAYASHI *et al.*, 2004).

O aumento da resistência das vias aéreas em tabagistas sintomáticos sem DPOC impacta também na capacidade para o exercício com menores valores de consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no pico do exercício quando comparados com indivíduos que nunca fumaram (REGAN *et al.*, 2015). O aumento no trabalho resistivo se traduz por maior sensação de dispneia, maior esforço diafragmático contrátil e *drive* neural inspiratório fracionário ao diafragma que foi atribuído não só ao aumento da resistência das vias aéreas, mas também a menor ativação voluntária máxima e geração de força do diafragma (ELBEHAIRY *et al.*, 2016).

Com mecanismos fisiopatológicos diferentes daqueles que afetam as vias aéreas, o tabagismo também está relacionado ao desenvolvimento de enfisema pulmonar (KIRBY *et al.*, 2013; REGAN *et al.*, 2015; RIZZI *et al.*, 2016) e perda da microvasculatura do pulmão (GLÄSER *et al.*, 2011; HUEPER *et al.*, 2015). Essas alterações são bem definidas na DPOC; no entanto, tem-se demonstrado que podem surgir precocemente em tabagistas (HUEPER *et al.*, 2015).

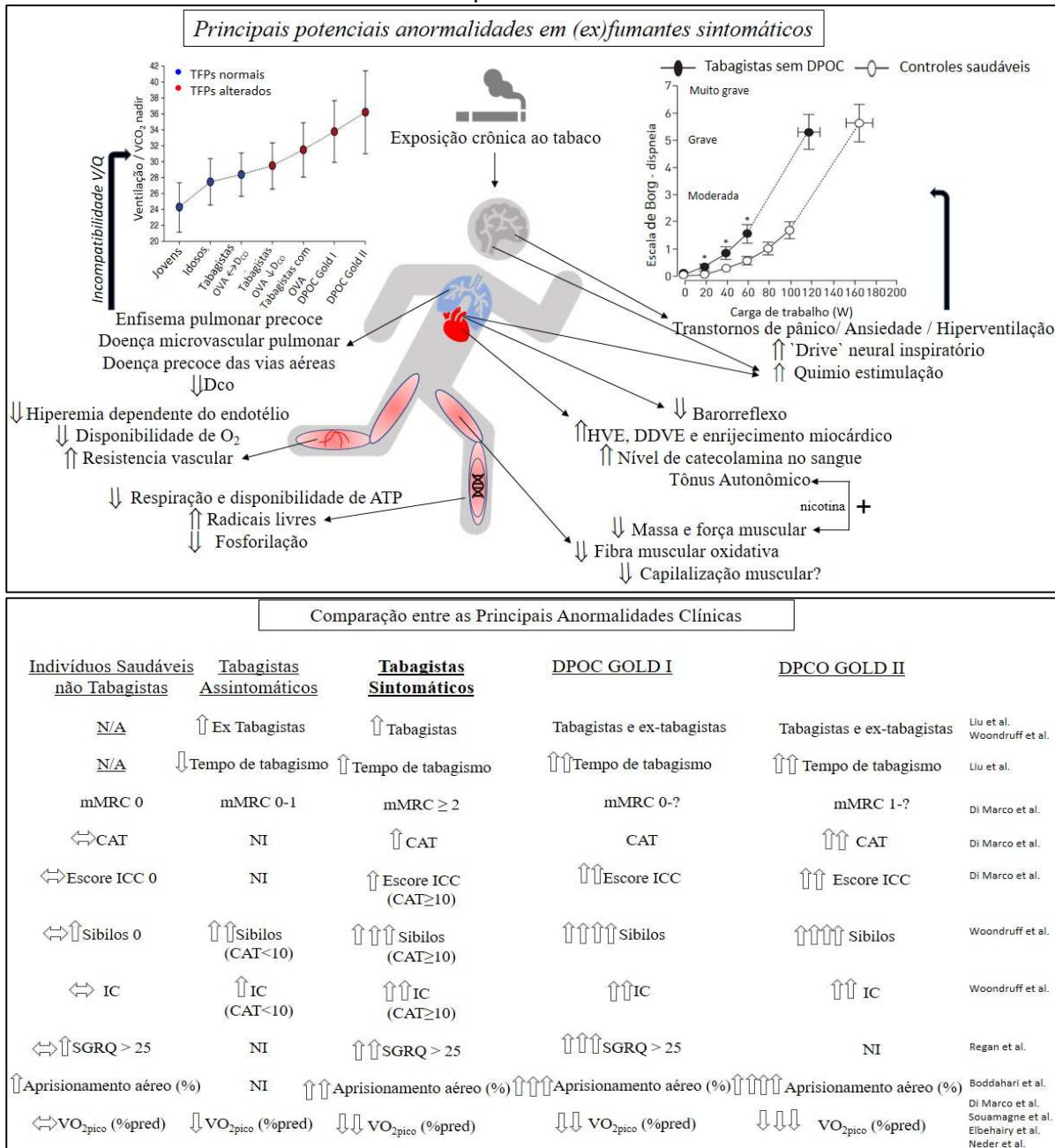
O enfisema pulmonar advém de mecanismos fisiopatológicos resultantes da inflamação provocada pela fumaça do cigarro, como a apoptose das células alveolares, o estresse oxidativo e a proteólise da matriz extracelular (YOSHIDA; TUDER, 2007). Alterações enfisematosas podem ser observadas até mesmo em fumantes leves (RIZZI *et al.*, 2016). Exames TCAR confirmam o espessamento das vias aéreas e áreas de enfisema pulmonar significativas em tabagistas saudáveis, com evidentes impactos negativos na capacidade para o exercício (KIRBY *et al.*, 2013; REGAN *et al.*, 2015).

Alguns estudos têm relacionado o enfisema pulmonar precoce e a doença microvascular à redução da DCO em tabagistas sem DPOC (KIRBY *et al.*, 2013,

REGAN *et al.*, 2015; RIZZI *et al.*, 2016). Kirby *et al.* (2013) compararam dois grupos de tabagistas sem DPOC, com diferenças na DCO, e demonstrou que o grupo com DCO reduzida apresentou mais áreas de enfisema pulmonar e conseqüentemente caminhou menos no teste de caminhada de 6 minutos, além de relatar mais sintomas respiratórios. Já Tzani *et al.* (2008) apontaram a DCO em repouso como um preditor de parâmetros relacionados à capacidade para o exercício, tais como o pulso de oxigênio (PuO_2), a carga de trabalho e o $V'O_2$ no pico do exercício em fumantes.

A intolerância aos exercícios em tabagistas sem DPOC (observe a Figura 1) é resultado de uma interação complexa entre grandes sistemas. Diversos estudos atribuem essa condição a fatores musculares periféricos, alterações no transporte de oxigênio, anormalidades cardiocirculatórias e desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (BERNAARDS *et al.*, 2003; KOBAYASHI *et al.*, 2004; TELLO *et al.*, 2005; PAPATHANASIOU *et al.*, 2007; WÜST *et al.*, 2008; BYE *et al.*, 2008; MENDONÇA *et al.*, 2011; IDE; TABIRA, 2013; DEGENS *et al.*, 2015; AL-BASHAIREH *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2018; BARN *et al.*, 2018).

Figura 1: Potenciais mecanismos subjacentes à (in)tolerância ao exercício em fumantes sintomáticos e anormalidades clínicas comparativas.



Fonte: Traduzido e reproduzido de Barbosa *et al.* (2017).

Gráfico à esquerda: efeitos respiratórios, cardiocirculatórios e musculares periféricos. Incompatibilidade de ventilação(V)/perfusão(Q), pode aumentar a demanda ventilatória de exercício (reproduzido com permissão da American Thoracic Society. Annals ATS. Vol. 14, No. Suplemento_1, 01/07/2017). Gráfico à direita: a associação com outras fontes de estímulos ventilatórios (e potenciais traços psicológicos), aumenta o esforço e dispnéia (reproduzido com permissão do © ERS (2019): Elbehairy *et al.*, 2016). Abaixo, principais anormalidades clínicas de (ex) fumantes sintomáticos em comparação com fumantes assintomáticos, não fumantes, DPOC GOLD 1 e 2. TFP: testes de função pulmonar; OVA: obstrução das vias aéreas; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; GOLD: iniciativa global para DPOC; CO: monóxido de carbono; DCO: capacidade de difusão pulmonar para CO; ATP: trifosfato de adenosina; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; N/A: não aplicável; mMRC: Conselho de Pesquisa Médica modificado; CAT: teste de avaliação da DPOC; NI: não investigado; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; V_O₂ pico: pico de consumo de oxigênio; * p < 0,05 a uma taxa de trabalho semelhante.

2.3 Insuficiência cardíaca e tabagismo

O tabagismo está associado ao maior risco de se desenvolver a IC; fatores como a predisposição genética para o tabagismo e a maior carga tabágica elevam ainda mais esse risco (LU *et al.*, 2021). Deve-se considerar também a relação do tabagismo com a doença arterial coronariana, a elevação da pressão arterial, o aumento do estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a inflamação, a função endotelial prejudicada e a piora da função renal, os quais têm implicações na fisiopatologia da IC. É descrito inclusive o maior risco de se desenvolver hipertrofia do VE e disfunção sistólica nos tabagistas com IC (KAMIMURA *et al.*, 2018).

O tabagismo tem relação com o incremento no desenvolvimento de doença arterial periférica em indivíduos com IC (LI *et al.*, 2017) e está também associado ao incremento na incidência de taquicardia ventricular durante o sono, elevando, conseqüentemente, o risco de morte súbita nessa população (JAVAHERI; SHUKLA; WEXLER, 2012). É importante ressaltar que esse é o principal fator de risco modificável e a cessação do mesmo é fortemente recomendada para a prevenção e o tratamento da IC (ROHDE *et al.*, 2018). Cerca de 16% dos indivíduos que recebem o diagnóstico de IC não conseguem cessar o tabagismo, sendo que a persistência do hábito pode aumentar a mortalidade em cerca de 40% (SON; LEE, 2020).

Quando comparadas as condições de saúde e a qualidade de vida de indivíduos com IC tabagistas com as dos que nunca fumaram ou de ex-fumantes, observa-se que esse hábito pode trazer prejuízos importantes inclusive na função física e social (CONARD *et al.*, 2009). Considerando o grande impacto que a associação do tabagismo com a IC pode gerar tanto para a sociedade quanto para o indivíduo acometido, justifica-se a necessidade de se realizarem pesquisas que aumentem o conhecimento dos diversos aspectos que esta relação pode gerar.

2.4 Ineficiência ventilatória

2.4.1 Definição

As alterações respiratórias que ocorrem durante o exercício para a manutenção da homeostase metabólica (manutenção do pH sanguíneo), entre elas o aumento da ventilação-minuto (V_E) proporcionalmente à taxa de produção do dióxido de carbono (CO_2), refletem a eficiência ventilatória. Em outras palavras, podemos dizer que a eficiência ventilatória é uma representação da relação ventilação-perfusão pulmonar, ou seja, representa o quanto é necessário um indivíduo ventilar para eliminar a quantidade de CO_2 produzido pelos tecidos durante o exercício (HERDY *et al.*, 2016). Recentemente, novas definições de eficiência vêm sendo propostas e pesquisadas, principalmente por nossa equipe de pesquisa (APÊNDICE A).

Quando ocorrem distúrbios de perfusão ou de ventilação pulmonar de forma conjunta ou isolada e há um desequilíbrio nessa relação, surge a ineficiência ventilatória. Múltiplos fatores influenciam essa variável, tais como o incremento do espaço morto fisiológico, a desregulação do controle respiratório e a acidose láctica precoce, comumente associada a alterações pulmonares (CAVIEDES; DELGADO; SOTO, 2012).

2.4.2 Variáveis de ineficiência ventilatória

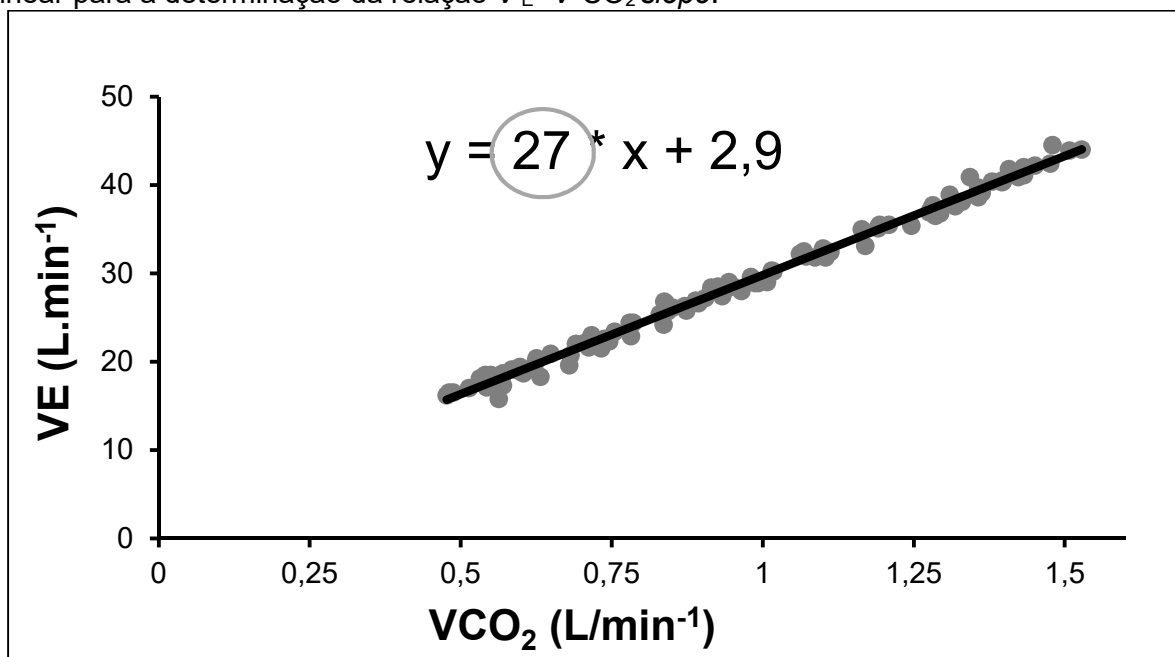
A análise da presença de ineficiência ventilatória é importante porque está associada à gravidade e ao prognóstico de pacientes com diversas doenças, entre elas a IC, DPOC, tabagistas e outros. Clinicamente, relaciona-se à baixa capacidade para o exercício e a sintomas de dispneia precoce (ARENA *et al.*, 2004; WOODS *et al.*, 2010).

O aumento desproporcional da relação do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ($V'_E / V'CO_2$) é uma das variáveis obtidas durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) que representa a ineficiência ventilatória. Além disso, podemos utilizar também o $V'_E - V'CO_2$ slope (inclinação) obtido com a regressão linear entre a V'_E e a remoção de dióxido de carbono ($V'CO_2$), por meio da seguinte fórmula:

$$V'_E = x * V'CO_2 + \text{constante}$$

Essa variável é obtida com a relação entre a V'_E plotada no eixo Y e a $V'CO_2$ no eixo X, medidas em L/min, podendo ser medida até mesmo em testes submáximos. Observe na Figura 2, apresentada abaixo, a representação da obtenção do $V'_E - V'CO_2$ slope (valor de “x”).

Figura 2. Gráfico de dispersão com linha de tendência e exemplo de equação de regressão linear para a determinação da relação $V'_E - V'CO_2$ slope.



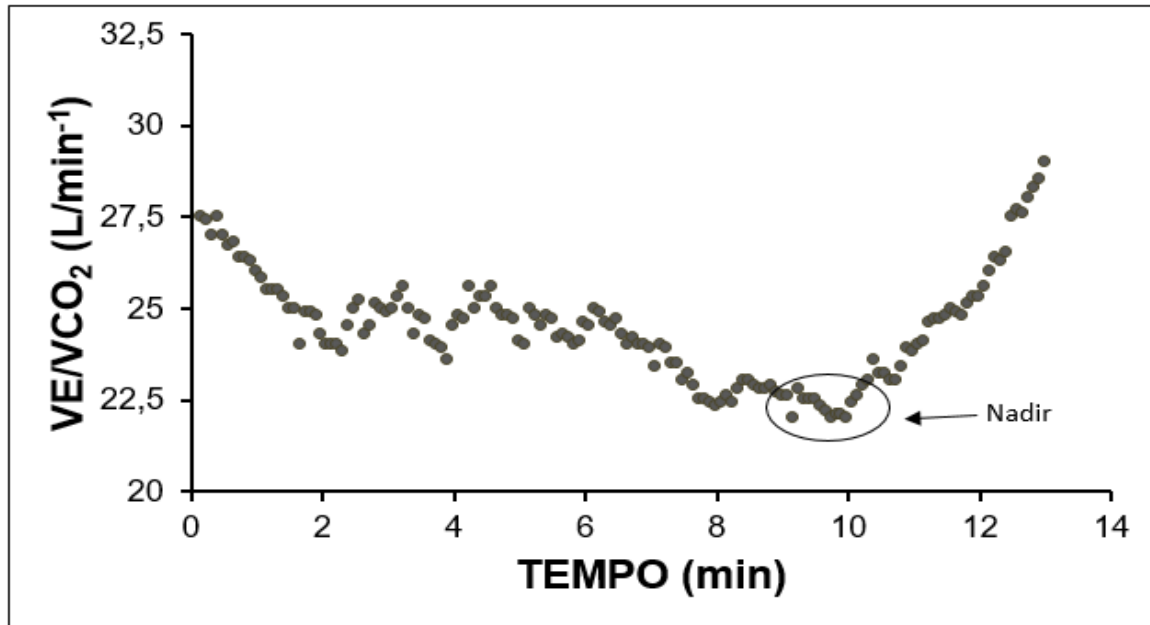
Fonte: A autora (2020)

O $V'_E - V'CO_2$ slope tem sido evidenciado como uma medida de eficiência ventilatória capaz de predizer o risco de eventos cardiovasculares adversos e até mesmo da mortalidade em indivíduos com IC, sendo um preditor complementar ou superior ao $V'O_2$, já muito utilizado com este fim (NAYOR *et al.*, 2020). Estudos demonstram que valores elevados de $V'_E - V'CO_2$ slope (>34) representam maior risco de hospitalização por evento cardiovascular e mortalidade em indivíduos com IC (ARENA, *et al.*, 2004; ARENA, *et al.*, 2007; NAYOR *et al.*, 2020). Nessa população, o $V'_E - V'CO_2$ slope encontra-se comumente elevado, sendo inversamente relacionado ao débito cardíaco no pico do exercício e em parte explicado pela redução da perfusão pulmonar, tendo como ponto positivo sua obtenção mesmo em testes submáximos, não sendo dependente do esforço do paciente (ARENA, *et al.*, 2004).

A ineficiência ventilatória pode ser representada também pelo $V'_E/V'CO_2$ nadir, expresso pelo menor valor do equivalente ventilatório de gás carbônico antes do ponto

de compensação respiratória (PCR), ao se plotar o tempo de exercício no eixo Y e a $V'_E/V'CO_2$ no eixo X, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3. Gráfico de dispersão exemplificando o ponto mais baixo (*nadir*) da curva de $V'_E/V'CO_2$ versus tempo.



Fonte: A autora (2022)

Em indivíduos com IC, o $V'_E/V'CO_2$ nadir também é um forte preditor de eventos cardíacos adversos, hospitalizações e óbito. Valores elevados de $V'_E/V'CO_2$ nadir estão associados a um menor débito cardíaco e uma elevada pressão capilar pulmonar no pico do exercício (NAYOR *et al.*, 2020).

2.4.3 Uma nova abordagem proposta

A abordagem atual para medidas de eficiência ventilatória apresenta desvantagens quando comparadas diferentes populações, como indivíduos com diferentes graus de gravidade da IC e aqueles que apresentam restrições ventilatórias mecânicas (como na DPOC), por conta da deslinearidade na relação VE/VCO_2 (MULLER; SARAIVA, 2021; ARENA *et al.*, 2003b; Rocha *et al.*, 2017). Considerando este viés, novas variáveis de ineficiência ventilatória estão despontando na literatura científica, sendo pesquisadas e exploradas pioneiramente por nossa equipe de pesquisa (MULLER; SARAIVA, 2021, MULLER *et al.*, 2021) e tendo apresentado promissora aplicabilidade (consulte APÊNDICE A).

2.5 Ineficiência ventilatória na insuficiência cardíaca

A ineficiência ventilatória, juntamente com o pico de $\dot{V}O_2$, é uma importante ferramenta clínica para a determinação da gravidade e do prognóstico da IC obtido por meio do TECP (WOODS *et al.*, 2010), podendo a variável $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope ser considerada superior no poder prognóstico em relação ao $\dot{V}O_2$ e à classificação do NYHA nessa população (ARENA *et al.*, 2004; WOODS *et al.*, 2010).

Muitas variáveis estão relacionadas ao desenvolvimento da ineficiência ventilatória em indivíduos com IC, e isso já foi demonstrado por alguns autores (GUIMARÃES *et al.*, 2009; SMITH; OLSON, 2019a). Entre as características que mais são associadas à ineficiência ventilatória no exercício está o incremento da \dot{V}_E justificada pelo aumento do espaço morto fisiológico (KLEBER *et al.*, 2000; SMITH; OLSON, 2019a). Woods *et al.* (2010) demonstraram que, em indivíduos com IC moderada a grave, há uma pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) basal diminuída e um aumento do espaço morto fisiológico resultante principalmente de um volume corrente menor durante o exercício submáximo; esses fatores contribuem com a maior ineficiência ventilatória observada nesse grupo. Essas alterações foram atribuídas a transtornos estruturais do sistema cardiopulmonar, à redução da perfusão pulmonar e a alterações nos quimiorreceptores decorrentes da fisiopatologia da IC.

Fatores associados à perfusão tecidual, mais especificamente aos músculos respiratórios, também são apontados como precursores da ineficiência respiratória na IC. O aumento do metabolismo anaeróbico em indivíduos com IC durante o exercício leva a uma aumentada produção de lactato sanguíneo e consequente acidose sanguínea. O tamponamento pelo sistema bicarbonato resulta na produção de CO_2 seguido pelo aumento da \dot{V}_E e frequência respiratória (FR) decorrente do estímulo do centro respiratório (KLEBER *et al.*, 2000; DIMOPOULOU *et al.*, 2001).

A hiperpneia ante o exercício também pode ser explicada pelo aumento da atividade quimiorreflexa periférica nesses indivíduos, sendo esta uma das anormalidades no controle reflexo cardiovascular relacionada à hiperestimulação simpática observada na IC (HANLY; ZUBERI; GRAY, 1993; GUIMARÃES *et al.*, 2011).

2.6 Ineficiência ventilatória no fumante sem DPOC

No tabagismo, a ineficiência ventilatória pode ocorrer precocemente, mesmo sem o desenvolvimento da DPOC (SADAKA *et al.*, 2021), e tem sido apontada como um dos possíveis mecanismos limitantes da capacidade para o exercício e geradores de maiores índices de dispneia referida durante o exercício (ELBEHAIRY *et al.*, 2017a).

Uma resposta ventilatória excessiva ao esforço em tabagistas surge provavelmente na tentativa de compensar um aumento do espaço morto fisiológico causado pelas afecções do tabaco nas vias aéreas e parênquima pulmonar (GLÄSER *et al.*, 2013; ELBEHAIRY *et al.*, 2017a).

Em tabagistas com DCO reduzida, a presença da ineficiência ventilatória está pautada na contribuição do enfisema pulmonar e da doença microvascular para esse mecanismo (BARBOSA *et al.*, 2017; ELBEHAIRY *et al.*, 2017a). Essa ineficiência ventilatória também pode estar associada à anormalidade vascular pulmonar relacionada ao tabagismo (GLÄSER *et al.*, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos do tabagismo na morfofisiologia cardiopulmonar e na eficiência ventilatória durante o exercício em indivíduos com insuficiência cardíaca.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar indivíduos tabagistas/ex-tabagistas e não tabagistas com IC quanto às dimensões da micro- e macrovasculatura no tórax, quantificação de enfisema pulmonar e eficiência ventilatória no exercício, incluindo um novo método de eficiência ventilatória.
- Estudar possível associação entre dimensões de vasculatura torácica pela TCAR com a *performance* máxima no exercício (carga e consumo de oxigênio) e submáximas de eficiência ventilatória para o grupo total.
- Estudar possível associação entre *performance* máxima no exercício (carga e consumo de oxigênio) com variáveis submáximas de eficiência ventilatória para o Grupo total, incluindo uma nova técnica de eficiência ventilatória.

4. HIPÓTESES

- A) Portadores de IC expostos de forma significativa ao tabagismo durante a vida apresentam maior nível de ineficiência ventilatória se comparados a um grupo nunca exposto ao tabagismo.
- B) Alterações da micro- e macrocirculação do tórax e também maior intensidade de enfisema pulmonar podem estar associadas à maior ineficiência ventilatória no grupo fumante sem DPOC.
- C) Uma nova técnica de calcular eficiência ventilatória usada pela primeira vez na IC apresenta maior correlação com alterações vasculares e capacidade aeróbia do exercício.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento, local de pesquisa e população estudada.

Trata-se de uma pesquisa transversal e prospectiva de amostra por julgamento, realizada no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo do Hospital Universitário de Campo Grande-MS. Os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão abaixo apresentados foram alocados em dois grupos de interesse. Os indivíduos foram recrutados no ambulatório de cardiologia do mesmo hospital. Todos os pacientes tiveram um diagnóstico de IC confirmado por profissional cardiologista, em seguimento no referido ambulatório, e não possuíam, obrigatoriamente, diagnóstico de DPOC associado, com valores da VEF₁/CVF pós-broncodilatador acima do limite inferior da normalidade (LIN) na espirometria (NEDER; NERY, 2002).

Todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob o protocolo número 2.355.566 (ANEXO A).

Na primeira visita, foram coletados em ficha pré-estruturada (APÊNDICE C) dados de anamnese, exame físico e espirometria, oscilometria de impulso e medidas dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio em respirações múltiplas. Na segunda visita, foi realizado o ecocardiograma transtorácico por cardiologista experiente e titulado na área de ecocardiografia. Na terceira visita, foram realizados o teste de DCO, a TCAR e o TECP com medidas de capacidade inspiratória (CI). Eventualmente, a TCAR podia ser agendada para outro dia dentro de uma semana no máximo. Todos realizavam uma radiografia de tórax no dia do TECP para avaliação de congestão pulmonar.

Os Grupos foram formados conforme as seguintes características:

Grupo 1 – Indivíduos com IC não tabagistas (n=17)

Grupo 2 – Indivíduos com IC tabagistas/ex-tabagistas (n=17)

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

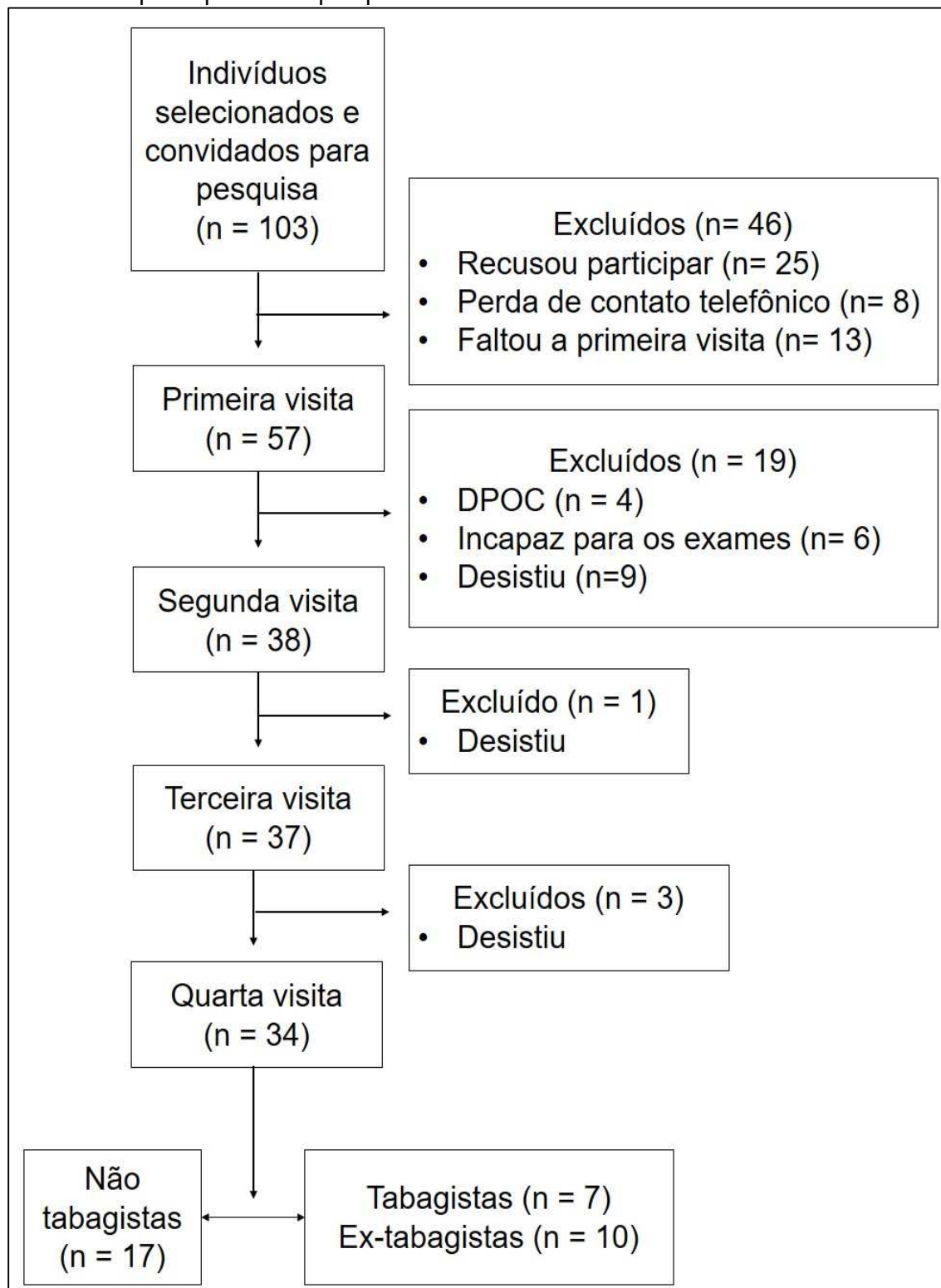
5.2.1 Inclusão

- Indivíduos entre 30 e 75 anos de idade portadores de IC sistólica estável por mais de três meses (NYHA classe 1-3), com FEVE preservada ou reduzida, otimizados quanto a sua medicação da doença.
- Não tabagista, ex-tabagistas ou tabagistas (consomem mais de 15 maços/ano).
- Indivíduos com VEF₁/CVF pós-broncodilatador > LIN.
- Indivíduos capazes de realizar todos os exames propostos, inclusive os testes de esforço, e aptos do ponto de vista cardiovascular e metabólico para o mesmo.

5.2.2 Exclusão

- Ser portador de angina instável, arritmias que contraindiquem testes de esforço, fibrilação atrial ou outras contraindicações formais a testes de esforço.
- Ter história clínica de DPOC, oxigenoterapia, asma brônquica, outra doença pulmonar, ou broncoespasmo esporádico, diabetes mellitus insulino-dependentes, hipotireoidismo e doença neuromuscular.
- Ter histórico de IAM com menos de 6 meses.
- Ter apresentado infecção de trato respiratório nas últimas quatro semanas.
- Fazer parte de programa regular de atividade física.

Figura 4. Fluxograma do processo de recrutamento inicial, inclusão, exclusão e amostra final dos indivíduos participantes da pesquisa.



Fonte: A autora (2022)

5.3 Exames e testes clínicos

5.3.1 Espirometria

O exame de espirometria com teste broncodilatador foi realizado seguindo as diretrizes para testes de função pulmonar (DTEP) (NEDER; NERY, 2002). O teste foi realizado com manobra expiratória forçada de início abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos (s) e, quando possível, 15 s, com acompanhamento em tempo real das curvas volume/tempo e fluxo/volume. Para todos os pacientes foram obtidas três curvas de valores aceitáveis e duas reprodutíveis. De acordo com os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTEP, entre as curvas aceitáveis os dois maiores valores de CVF e VEF₁ não deveriam diferir mais do que 150 mL, sendo escolhida a maior CVF em volume (L) e o VEF₁ sendo o maior valor dentre as curvas aceitáveis que tivessem o pico de fluxo expiratório variando menos que 10%. O teste broncodilatador foi realizado com 400 mcg de salbutamol *spray*. O espirômetro utilizado nesta pesquisa foi da marca Vmax 22d, Sensor Medics (Yorba Linda, Canada). Os valores de referência para espirometria em brasileiros utilizados conforme Pereira, Sato e Rodrigues (1992).

5.3.2 Oscilometria de impulso

A oscilometria de impulso foi realizada com o indivíduo sentado e com o nariz ocluído com um clipe nasal adequado. O paciente foi instruído a posicionar o bocal entre os lábios de forma a evitar o escape de ar pelos cantos da boca. Foram realizadas também orientações quanto à posição adequada da língua e à contenção das bochechas com as mãos pelo próprio indivíduo. Durante 30 segundos, eram enviados impulsos sonoros que permitiram a avaliação da resistência total medida a 5 Hertz (Hz), resistência medida a 20 Hz, reactância medida a 5 Hz e frequência de ressonância. Foi solicitado que o indivíduo realizasse respiração tranquila em níveis de volume corrente basal (OOSTVEEN, *et al.*, 2003). O aparelho utilizado foi o da marca Masterscreen, Sensor Medics (Yorba Linda, Califórnia).

5.3.3 Teste de difusão pulmonar

Para a realização deste exame, foram seguidas todas as orientações das DTFP (NEDER; NERY, 2002). Foi realizado em sistema de respiração única sustentada por 10 s, com paciente sentado de maneira confortável e com *clip* nasal. Inicialmente era realizado um treinamento das manobras e, por fim, o exame era aplicado, incentivando a realização de 3 a 5 respirações de volume corrente, respirando através de pneumotacógrafo apropriado, protegido por filtro biológico. Em seguida era incentivada a completa exalação de todo o ar dos pulmões. Ao final, uma válvula era aberta automaticamente e realizada uma inspiração máxima não forçada (em menos de 4 s) e sustentada por 10 s (9-11 segundos, sinalizados por sinal visual e sonoro no computador). Após o tempo de apneia, era orientada a realização da exalação tranquila do ar dos pulmões. Ressalta-se que as quatro medidas de CO foram feitas com intervalos mínimos de 15 minutos e não representaram risco de intoxicação pelo agente inalado que é atestado pelo fabricante e pela literatura (NEDER; NERY, 2002; BRUSASCO; CRAPO; VIEGI, 2005). O resultado foi expresso pela média de dois exames, conforme internacionalmente recomendado, e expresso também em porcentagem do predito para a população brasileira (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999). O aparelho utilizado foi o da marca COSMED, Itália, 2010.

5.3.4 Medida dos volumes pulmonares

No exame de medida de volumes pulmonares é possível mensurar o volume residual (VR), a capacidade residual funcional (CRF) e a capacidade pulmonar total (CPT). Foi realizada utilizando-se um sistema com inalação em respirações múltiplas de O₂ com um circuito aberto (Vmax 22d, Viasys Healthcare, USA) e com um *software* dedicado. A determinação de Nitrogênio (N₂) foi realizada por meio de técnica indireta (BARRETO; CAVALAZZI, 2002).

O O₂ e CO₂ foram medidos durante o teste e o N₂ foi então calculado com base na lei de Dalton das pressões parciais de gás. O indivíduo confortavelmente sentado foi orientado a respirar 100% de O₂ por meio de um bocal com filtro de proteção utilizando-se de um clipe nasal enquanto eram realizadas as mensurações dos gases exalados e posterior cálculo da concentração de N₂ nos pulmões e a derivação da

CRF (BARRETO; CAVALAZZI, 2002). Os valores de referência para a população brasileira foram considerados conforme Neder, Andreoni e Peres (1999).

5.3.5 Ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico pelo método Doppler de ondas pulsadas foi realizado por profissional cardiologista-ultrassonografista experiente na área, com o paciente em repouso e na posição de decúbito lateral esquerdo. As medidas ecocardiográficas seguiram as recomendações da American Society of Echocardiography (GARDIN *et al.*, 2002). Foram realizados três ciclos de análise para cada variável e foram incluídas imagens do eixo longo e do eixo curto paraesternal e apicais. A estrutura e a função cardíaca foram obtidas a partir do modo M guiado pela imagem bidimensional, sendo obtidas as seguintes variáveis: espessura diastólica final do septo, espessura diastólica final da parede posterior, diâmetro e volume diastólico final do VE, diâmetro e volume sistólico final do VE, diâmetro sistólico final anteroposterior e volume do átrio esquerdo (GARCIA *et al.*, 2015). A fração de ejeção do VE foi medida pelos métodos de Teichholz e Simpson. A pressão sistólica pulmonar foi medida pelo gradiente de pico entre o VD e o átrio direito a partir do pico do refluxo da válvula tricúspide (RVT), após aquisição da pressão do átrio direito (PAD) e utilizando a equação de Bernoulli ($PSAP = (RVT)^2 + PAD$). A PAD foi estimada a partir do diâmetro e colapsibilidade da veia cava inferior. Os parâmetros foram coletados com um sistema automatizado marca Affinity 70™ (Koninklijke Philips N.V, Holanda, 2017) (LANG *et al.*, 2015).

5.3.6 TCAR e dimensões vasculares

As imagens tomográficas foram adquiridas no aparelho de multidetectores (modelo Toshiba Aquilion®, 64 canais, Tóquio, Japão). Todos os pacientes foram submetidos ao seguinte protocolo: aquisição de imagens durante a pausa inspiratória total, sem a utilização do meio de contraste venoso, com 120 Kv, mA automático e tempo de rotação do gantry de 0,5 s. Posteriormente as imagens foram reconstruídas com algoritmo padrão de 1,0 mm de espessura e 1,0 mm de espaçamento (UEJIMA *et al.*, 2011).

Para a visualização das imagens em formato digicom e a complexa análise no pós-processamento das imagens, utilizamos o *software* gratuito Horos, versão 2.0.2 (<https://pt.freedownloadmanager.org/Mac-OS/Horos-GRATUITO.html>), desenvolvido para a plataforma Mac OS X. Por meio de ferramentas que viabilizam a análise volumétrica e tridimensional dos exames tomográficos do tórax, foi possível realizar a avaliação quantitativa do enfisema pulmonar, somando-se às técnicas de densitometria e análise volumétrica pulmonar.

Conforme o que já foi estabelecido por outros estudos, a densidade normal do parênquima pulmonar foi considerada entre -400 UH e -950 UH. Foram caracterizadas como enfisematosas as áreas de atenuação menores que -950 UH, realizando assim uma avaliação quantitativa e com a possibilidade de avaliar todo o volume pulmonar (GEVENOIS *et al.*, 1996; IRION *et al.*, 2009; MOCELIN *et al.*, 2013).

Por meio do mesmo *software* foi possível a avaliação da circulação central dos grandes vasos, sendo mensurados os diâmetros da aorta (Ao) e da artéria pulmonar (AP), utilizando-se a mesma imagem do plano axial. A Ao foi mensurada no nível do seu maior diâmetro transversal e a AP, ao nível de sua bifurcação. No plano axial, em um nível mais inferior, foi identificada a veia pulmonar inferior direita, para mensuração do diâmetro de seu óstio (SHIMIZU *et al.*, 2017).

As imagens também foram processadas por um segundo *software* gratuito (ImageJ, versão 1.51 k - <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>), que converteu as imagens DICOM em elementos binários (branco e preto), para ser possível a determinação do número e da área de secção transversal dos vasos pulmonares de pequeno calibre, assim como a porcentagem que representam em relação à área pulmonar e sua distribuição (SHIMIZU *et al.*, 2017).

Os pulmões foram divididos em três partes iguais bilateralmente. As regiões foram padronizadas em três centímetros acima da carina, ao nível da veia pulmonar inferior esquerda e três centímetros acima do diafragma direito, de forma simétrica em ambos os pulmões, obtendo-se a média desses pontos. Foram convenionados como vasos de pequeno calibre aqueles com área de secção transversal inferior a 5 mm² (CSA_{<5mm}) (MASHIMO *et al.*, 2017; SARUYA *et al.*, 2017). Todas as avaliações e cálculos de imagem foram realizados por radiologista experiente nas técnicas descritas, que realizou estudo de mestrado com os mesmos instrumentos.

5.3.7 Questionários de qualidade de vida, atividade física e dispneia

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o questionário SF-36 (Short-Form Health Survey). Este instrumento que avalia a qualidade de vida de forma multidimensional e de fácil compreensão e foi validado no Brasil por Ciconelli *et al.* (1999). Este instrumento engloba aspectos emocionais, sociais, da capacidade funcional e física, dor, estado de saúde, vitalidade e saúde mental. O score final deste instrumento varia de zero a 100, onde zero é o pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde.

O nível de atividade física foi avaliado com o instrumento IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), criado pela OMS e validado no Brasil por Matsudo *et al.* (2001). Este questionário possibilita estimar o tempo gasto com atividades físicas no dia-dia, como no trabalho, transporte, tarefas domésticas, lazer e atividades passivas, realizadas na posição sentada.

5.3.8 Teste de exercício cardiopulmonar

Trata-se de um teste que permite a determinação da capacidade máxima ao exercício, $\dot{V}O_2$, limiar aeróbico, entre outras variáveis (HOSSRI; FERNANDES, 2018). O TECP, neste estudo, foi realizado conforme os critérios e protocolos indicados nas DTFP. Utilizamos o sistema metabólico Vmax 229 *encore* (Viasys Healthcare, USA, 2011), cicloergômetro de frenagem eletromagnética V Sprint 200 (Viasys, Yorba Linda, EUA, 2011) e eletrocardiograma de 12 canais (Cardiosoft TM, GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Conforme protocolos do fabricante, foi realizada calibragem antes de cada exame com gases de alta precisão (Gama-Gases, São Paulo, Brasil) em dois pontos e o cicloergômetro foi calibrado antes de cada teste por meio de sistema de verificação da precisão da carga (± 1 Watts). Antes do início do teste os indivíduos eram treinados quanto à aplicação da escala de esforço percebido de Borg (BORG, 1982), para que indicassem a percepção de dispneia e esforço muscular em membros inferiores durante o exercício. Foi também coletada uma amostra de sangue arterial para realização de gasometria antes do início do teste de esforço com o paciente em repouso.

O protocolo utilizado foi do tipo incremental em degrau, com incremento de 10-20 W a cada dois minutos, até a máxima tolerância limitada por sintomas como:

dispneia não mais suportável ou fadiga em membros inferiores que impedissem a pedalagem a uma ciclagem acima de 40 ciclos/min por mais de 10 segundos. Utilizando-se de uma conexão com o sistema metabólico por meio de linha de amostragem tipo *permapure*, e linha de captação de amostragem de fluxo, uma máscara oro-nasal marca Hans-Rudolph (Hans-Rudolph inc., EUA, 2011) era adaptada fortemente à face do indivíduo por meio de *head-straps*, e conectada a fluxômetro tipo sensor de massa de baixa resistência (Mass Flow Sensor, Carefusion, EUA, 2017). Desta forma foram obtidos os valores de $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}E$, entre outros, respiração por respiração. Durante o teste foram monitoradas e registradas a saturação sanguínea periférica de O_2 , a pressão arterial (DIXTAL DX 2010, Manaus – Brasil), a frequência cardíaca (FC), a percepção de esforço de Borg e a medida de CI, a cada 2 minutos (nos últimos 15 s precedendo novo incremento de carga) e no pico do exercício. Os valores de referência para as variáveis pico do TECP foram obtidos de Neder *et al.*, (2001).

Todos os pacientes realizaram, no mesmo dia, precedendo o TECP, radiografia de tórax, que era analisada quanto à presença de sinais de congestão pulmonar. A análise radiográfica do escore de congestão classificava de zero a três (0 = normal, 1 = neblina perihilar, 2 = leve incremento da densidade, 3 = intenso incremento da densidade) a cada um dos seis campos pulmonares observados e, por fim, era realizada uma média dos valores atribuídos. Valores abaixo de 0,5 indicavam ausência de congestão pulmonar (“pulmões secos”) (MELENOVSKY *et al.*, 2015) e todos os indivíduos participantes da pesquisa apresentaram tal condição.

5.4 Análise dos dados, cálculo amostral e estatística

Os dados do TECP foram coletados em um banco de dados Excel®, sendo computados em intervalos médios de 10 s. A $\dot{V}O_2$ pico foi definida como a média da $\dot{V}O_2$ dos últimos 20 s, e a carga de pico definida como a máxima alcançada e sustentada por mais de 30 segundos. Para os parâmetros relacionados à eficiência ventilatória, o nadir da relação $V_E / \dot{V}CO_2$ foi definido como o menor valor que precedia o aparecimento dos valores correspondentes ao ponto de compensação respiratória. O $V_E - \dot{V}CO_2$ slope foi calculado como o coeficiente de regressão linear da relação e o $V_E - \dot{V}CO_2$ intercepto sendo o correspondente valor da inclinação que cruza o eixo y (V_E). A análise de ηV_E encontra-se detalhada no APÊNDICE A.

Os resultados foram tabulados em planilha do Excel® e descritos como média \pm desvio padrão, ou outro, conforme apropriado e indicado no texto. Os resultados para variáveis quantitativas foram testados para normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk e analisados pelo Teste t de Student não pareado para comparação entre os dois grupos. Algumas variáveis foram analisadas após transformação logarítmica, ou Teste Mann-Whitney, quando não normalizado após transformação logarítmica. Para variáveis nominais foi aplicado o teste estatístico Qui-quadrado. Foram testadas também associações por testes de correlação momento-produto de Pearson ou Rho de Spearman para a amostra total de 34 indivíduos, incluindo os dois grupos. Foi considerada diferença significativa um valor de $p \leq 0.05$. O programa estatístico utilizado para análise dos dados foi o Sigma plot (Systat Software, San Jose, CA).

O cálculo amostral para o desfecho primário revelou que uma composição de 17 indivíduos em cada grupo teria um poder $> 80\%$, a um nível de $\alpha = 0.05$ (*two-tailed*), para se obter uma diferença média *a priori* de 2,5 na relação $VE - VCO_2$ slope, entre os grupos, com um desvio padrão da diferença de 1,7 com base em estudo anterior de reprodutibilidade em pacientes com IC (KETEYIAN *et al.*, 2010). Esse número de indivíduos no estudo de eficiência ventilatória está de acordo com vários estudos (MULLER *et al.*, 2018; GUENETTE *et al.*, 2019; JAMES *et al.*, 2021).

Para os desfechos secundários, estudo prévio sobre reprodutibilidade de quantificação de enfisema pela TCAR comparando vários *softwares* mostrou um coeficiente de reprodutibilidade de 1,2% para LAA (%), fornecendo um desvio-padrão da diferença de 0,43% (KIRBY *et al.*, 2020). Assim, para uma diferença média

arbitrária entre os grupos de 6% e desvio-padrão da diferença de 0,43%, 17 indivíduos seriam suficientes para encontrar uma diferença com um poder $> 0,8$ e nível de significância ajustado a $p < 0,05$. Para $CSA_{<5mm}$ (%) e relação AP/Ao, não foram feitos cálculos amostrais por conta da ausência de estudos de reprodutibilidade, até onde pudemos verificar. Para as correlações, estimou-se que para um coeficiente de correlação $\geq 0,470$, obtém-se um poder de análise igual a 0,80, a nível de significância de 5%, com 34 indivíduos (HULLEY *et al.*, 2013). Valores de coeficiente de correlação abaixo de 0,470 foram mostrados com intuito exploratório. Para o cálculo amostral foi utilizado o programa PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (UT, USA).

6. RESULTADOS

Participaram do estudo 34 indivíduos com IC. Eles foram divididos em dois Grupos, sendo o Grupo 1 formado por 17 tabagistas ou ex-tabagistas sem DPOC e o Grupo 2 formado por 17 indivíduos nunca expostos ao tabagismo. Os Grupos foram pareados adequadamente para parâmetros basais. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os Grupos em relação à quantidade de pessoas segundo gênero e médias de idade, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), hemoglobina (Hb), doenças e medicações (Tabela 1). Do mesmo modo, não houve diferença ($p > 0,05$) no escore NYHA, níveis de atividade física diária e qualidade de vida entre os Grupos (Tabela 1). Observou-se diferença significativa na variável que divide os Grupos: a carga tabágica ($0,8 \pm 1,8$ maços/ano vs $37,0 \pm 21,1$, $p < 0,001$) (Tabela 1). Além disso observou-se diferença significativa também na espessura diastólica da parede posterior (EDPP) do ecocardiograma entre os Grupos (Tabela 1).

A Tabela 2 contém os resultados de função pulmonar em repouso. Houve diferença significativa ($p \leq 0,05$) no exame de espirometria em relação às variáveis VEF_1 (%previsto), VEF_1/CVF , (%) e $FEF_{25-75\%}$ (% Previsto). No exame da medida dos volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio, houve diferença ($p < 0,05$) significativa entre os Grupos na variável VR (L). Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os Grupos nos resultados obtidos nos exames de CI, oscilometria de impulso e teste de DCO. Na gasometria arterial foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) entre os Grupos na variável pressão arterial de dióxido de oxigênio ($PaCO_2$).

Tabela 1: Variáveis clínico-demográficas, do exame Doppler-ecocardiograma transtorácico e questionários de níveis de atividade física diária e qualidade de vida nos Grupo 1 e 2.

Variável	Grupo 1	Grupo 2	p
Idade (anos)	57,4±8,7	60,1±9	0,381
Sexo (M:F)	11:6	14:3	0,438
Peso (Kg)	75±11,9	75,4±10,7	0,910
Altura (cm)	165,5±9,1	167,3±6,5	0,317
IMC (Kg/m ²)	27,7±4,5	27,2±4,8	0,695
Hb (g/dL)	13,7±1,3	13,9±2,5	0,916
Carga tabágica (Anos/maço)	0,8±1,8	37,0±21,1	<0,001
NYHA (I:II:III)	2:14:1	2:13:2	0,922
Diabetes (Não: Sim)	10:7	9:8	0,998
Hipertensão arterial (Não: Sim)	1:16	2:15	0,996
Cardiopatias (IAM:outras)	13:4	15:2	0,656
Medicações (IECA:BB:AA)	12:16:10	9:15:9	0,883
Ecocardiograma Transtorácico			
FEVE (%)	43,2±15,1	46±18,8	0,655
FEVE (preservada/levemente reduzida/reduzida)	7/5/5	7/4/6	0,993
EDS (cm)	0,9±0,2	1±0,2	0,473
EDPP (cm)	0,9±0,8	1,0±0,9	0,030
Massa VE (g/m ²)	257,5±234,4	249,8±113,7	0,335
PSAP (normal:anormal)*	14:3	14:3	1,000
Questionários			
SF-36, (Fase I)	101,9±9,0	102,2±10,0	0,911
SF-36 (Domínios)			
Capacidade Funcional	69,4±27,2	61,2±28,9	0,368
Aspectos Físicos	44,1±45,5	44,1±45,5	0,883
Dor	27,1±20,2	37,1±26,0	0,223
Estado Geral da Saúde	45,6±17,5	50,3±13,0	0,381
Vitalidade	57,9±9,0	56,5±17,2	0,767
Aspectos Sociais	53,7±12,3	50,7±8,2	0,506
Aspectos Emocionais	54,9±47,0	60,8±44,5	0,653
Saúde Mental	55,1±7,8	57,9±9,5	0,351
IPAQ			
METS	1151,4±1184,5	1068,4±835,7	0,679
Inativo/ Minimamente ativo/ Ativo	10/5/2	10/7/0	0,311

M: masculino, F: feminino, IMC: índice de massa corpórea, Hb: hemoglobina, NYHA: classificação funcional da *New York Heart Association*, IAM: infarto agudo do miocárdio, IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BB: beta bloqueador; AA: Antagonista de aldosterona; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EDS: espessura diastólica do septo; EDPP: espessura diastólica da parede posterior; Massa VE: massa do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, SF- 36: *Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey*, IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*, METS: *metabolic equivalent intensity level* (gasto energético). Resultados apresentados em média±desvio padrão da média ou quantidade absoluta de indivíduos (sexo, NYHA, diabetes, hipertensão arterial, doenças cardíacas, medicações, FEVE - categórica e nível de atividade física diária). Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$. Variáveis sexo, diabetes, doenças cardíacas, hipertensão arterial e PSAP analisados por meio de teste exato de Fisher e NYHA, medicações e nível de atividade física diária analisados através do teste Qui-quadrado. *Anormal: PSAP>35 mmHg.

Tabela 2: Variáveis da função pulmonar em repouso nos Grupos 1 e 2.

Variável	Grupo 1	Grupo 2	P
Pós-broncodilatador			
VEF ₁ (L)	2,8±0,7	2,6±0,5	0,369
VEF ₁ (% Previsto)	93,2±14,8	81,8±12,9	0,018
VEF ₁ /CVF (%)	79,0±5,0	76,3±5,9	0,157
Pré-broncodilatador			
VEF ₁ (L)	2,7±0,6	2,5±0,6	0,298
VEF ₁ (% Previsto)	91,7±16,6	78,6±13,7	0,016
VEF ₁ /CVF (%)	77,6±4,1	73,8±5,7	0,031
FEF _{25-75%} (L)	2,6±0,8	2,1±0,9	0,084
FEF _{25-75%} (% Previsto)	91,1±24,8	69,2±22,6	0,005
CVF (L)	3,5±0,8	3,4±0,8	0,877
CVF (% Previsto)	89,4±12,6	83,1±15,0	0,188
CI (L)	2,5±0,7	2,5±0,5	0,915
CI (% Previsto)	75,2±24,1	62,8±14,6	0,117
CPT (L)	4,7±0,9	5,0±1,1	0,376
CPT (%Previsto)	79,1±12,6	78,9±15,4	0,975
CI/CPT	0,5±0,1	0,5±0,1	0,632
CRF (L)	2,1±0,7	2,5±0,9	0,157
VR (L)	1,2±0,5	1,7±0,5	0,004
VR (% Previsto)	49,5±24,6	57,2±27,2	0,239
R5 (cmH ₂ O/L ⁻¹ /s ⁻¹)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,472
R5-R20 (%R5)	0,3±0,1	0,3±0,1	0,981
X5 (cmH ₂ O/L ⁻¹ /s ⁻¹)	-0,1±0,2	-0,1±0,2	0,605
Fres (Hz)	18,2±5,1	20,1±5,5	0,312
DCO (mL/min ⁻¹ /mmHg ⁻¹)	5,5±2,0	5,5±1,1	0,783
DCO (% Previsto)	57,4±16,5	54,9±12,4	0,621
DCO/VA (mL/min ⁻¹ /mmHg ⁻¹ .L ⁻¹)	1,9±1,1	2,1±1,3	0,558
DCO/VA (% Previsto)	77,4±19,9	87,0±18,9	0,161
pH	7,40±0,1	7,39±0,1	0,586
PaO ₂ (mmHg)	96,3±10,6	84,0±9,0	0,041
PaCO ₂ (mmHg)	33,0±4,4	36,6±7,0	0,265
HCO ₃ (mmol/L)	21,0±3,1	23,0±2,8	0,245

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF₁/CVF: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada, CVF: capacidade vital forçada, CI: capacidade inspiratória, CPT: capacidade pulmonar total, CI/CPT: relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total, CRF: capacidade residual funcional, VR: volume residual, R5: resistência das vias aéreas à 5 Hz, R5-R20: diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz, X5: reatância das vias aéreas à 5 Hz, Fres: frequência de ressonância, DCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono, DCO/VA: razão entre capacidade de difusão de monóxido de carbono e ventilação alveolar, pH: potencial hidrogênio sanguíneo, pO₂: pressão parcial de oxigênio, pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono, HCO₃: bicarbonato. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de p ≤ 0,05.

Na Tabela 3 estão apresentadas as variáveis obtidas na análise das imagens de TCAR. Não foram observadas diferenças significativas ($p > 0.05$).

Tabela 3: Variáveis obtidas da análise da TCAR e nos Grupos 1 e 2.

Variável	Grupo 1	Grupo 2	P
Média CSA _{<5mm} (%)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	0,244
LAA (%)	1,2 (0,7-1,6)	0,9 (0,7-1,4)	0,884
AP/Ao	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	0,333

CSA_{<5mm}: *cross section area* / área de secção transversa dos vasos de pequeno calibre < 5mm, LAA: *low pulmonary attenuation* / porcentagem de enfisema pulmonar, AP/Ao: relação artéria pulmonar e aorta.

Resultados apresentados em mediana (intervalo interquartil 25-75%). Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

Os resultados referentes às medidas no pico do teste de exercício incremental com ciclo ergômetro estão reunidos na Tabela 4. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.05$) entre os Grupos.

Os parâmetros de eficiência ventilatória no exercício analisados nesta pesquisa estão apresentados na Tabela 5. Não foram observadas diferenças significativas entre os Grupos em nenhuma dessas variáveis ($p > 0.05$).

Tabela 4: Variáveis medidas no pico do TECP nos Grupos 1 e 2.

Variável	Grupo 1	Grupo 2	P
Carga (W)	69,3±28,4	67,4±19,5	0,818
Carga (% Previsto)	55,3±19,9	55,7±16,2	0,951
Variáveis ventilatórias			
V_E (L/min ⁻¹)	43,0±12,4	45,2±10,5	0,585
VC (L)	1,5±0,6	1,5±0,4	0,981
FR (irpm)	31,6±7,1	31,9±7,4	0,925
CI (L)	2,4±0,7	2,4±0,4	0,396
CI/CPT	0,4±0,3	0,5±0,1	0,266
Δ CI (mL)	-0,3±0,4	-0,1±0,4	0,131
Variáveis metabólicas			
$V'O_2$ (L/min ⁻¹)	1,2±0,4	1,2±0,2	0,836
$V'O_2$ (% Previsto)	69,4±15,7	70,5±14,3	0,824
$V'O_2$ (mL/kg/min)	15,1±4,9	14,4±3,6	0,856
$V_E / V'O_2$	39,9±6,6	40,1±6,2	0,915
$V_E / V'CO_2$	34,5±4,4	35,8±5,1	0,411
PETCO ₂ (mmHg)	35,1±4,4	34,3±4,0	0,570
Variáveis Cardiovasculares			
PuO ₂ (mL/min ⁻¹ /bat ⁻¹)	10,0±2,6	10,3±2,5	0,739
FC (bpm)	114,2±13,0	113,2±21,3	0,870
PAS (mmHg)	160,6±31,3	165,9±28,3	0,609
PAD (mmHg)	75,9±10,0	82,4±10,9	0,081
Variáveis de percepção do esforço			
Borg – dispneia	6,8±1,6	7,6±1,7	0,190
Borg – MMII	8,2±1,2	8,6±1,1	0,395

V_E : volume-minuto expirado, VC: volume corrente, PETCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, CI: capacidade inspiratória, CI/CPT: relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total, Δ CI: diferença entre capacidade inspiratória basal e no pico do exercício, $V'O_2$: consumo de oxigênio, $V_E / V'O_2$: equivalente respiratório para oxigênio, $V_E / V'CO_2$: equivalente respiratório para dióxido de carbono, PuO₂: pulso de oxigênio, FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MMII: membros inferiores. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

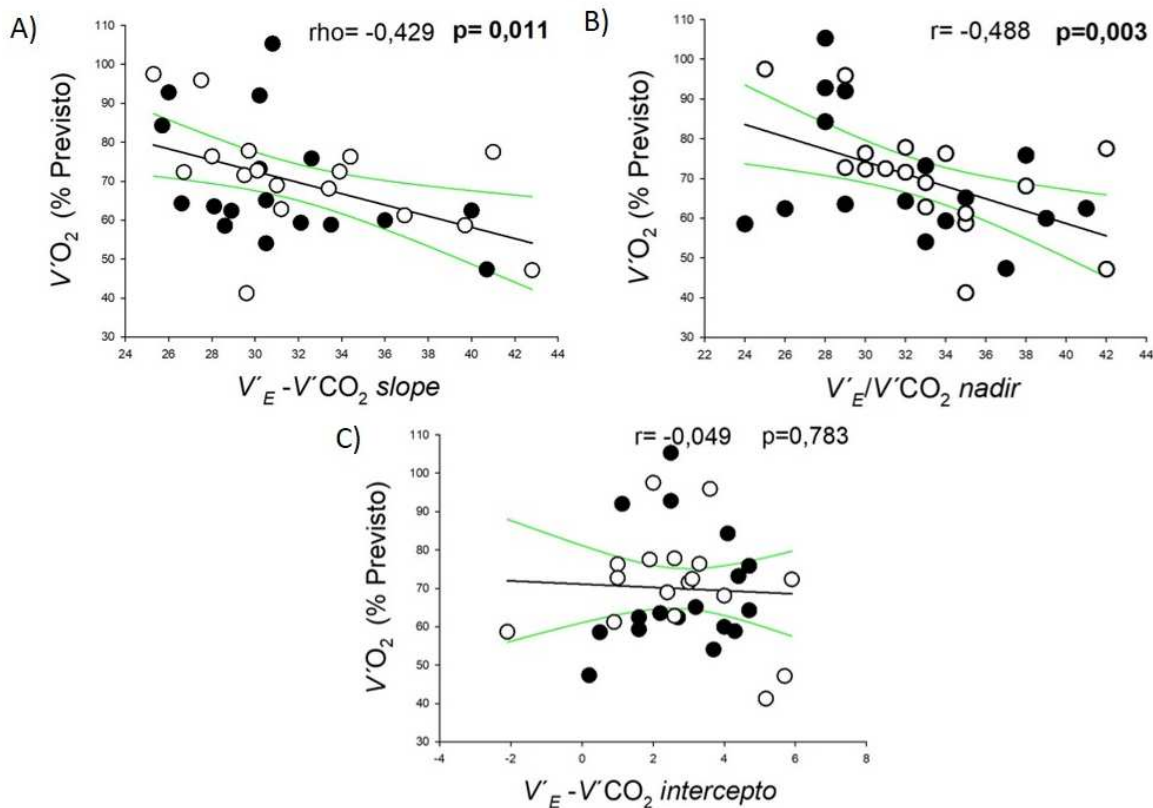
Tabela 5: Variáveis de eficiência ventilatória nos Grupos 1 e 2.

Variável	Grupo 1	Grupo 2	P
$V_E - V'CO_2$ slope	31,2±4,3	32,4±5,1	0,498
$V_E / V'CO_2$ nadir	32,3±4,9	33,2±4,5	0,561
$V_E - V'CO_2$ intercepto	2,8±1,5	2,7±2,0	0,847
TCV'CO ₂ (L/min ⁻¹)	2,3±0,7	2,4±0,7	0,635
ηV_E (%)	10,1±2,9	10,3±2,7	0,878

$V_E - V'CO_2$ slope: equivalente ventilatório para dióxido de carbono slope; $V_E / V'CO_2$ nadir: equivalente ventilatório para dióxido de carbono nadir; $V_E - V'CO_2$ intercepto: equivalente ventilatório para dióxido de carbono intercepto, TCV'CO₂: taxa constante de remoção de CO₂, ηV_E : eficiência ventilatória. Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

As Figuras 5 e 6 apresentam gráficos de dispersão demonstrando $V'O_2$ (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória usuais e da nova proposta, respectivamente. Foi observada correlação linear significativa ($p < 0.05$) negativa com as variáveis $V'_E - V'CO_2$ slope e $V'_E/V'CO_2$ nadir ($p < 0.05$) na Figura 5. Na Figura 6 houve correlação linear significativa ($p < 0.05$) positiva com as variáveis $\eta V'E$ e $TCV'CO_2$.

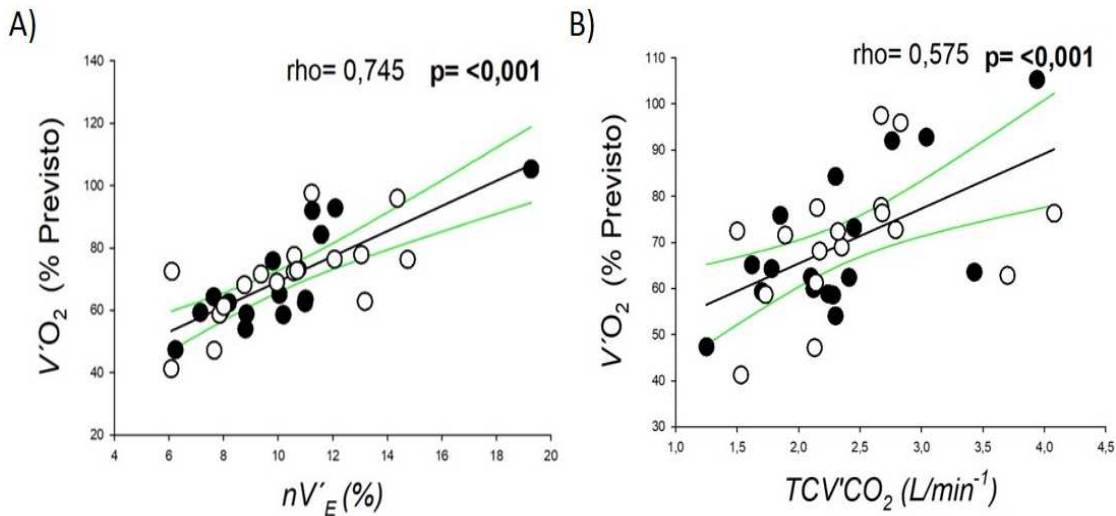
Figura 5. Gráficos de dispersão apresentando $V'O_2$ (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória usuais: $V'_E - V'CO_2$ slope (A), $V'_E - V'CO_2$ intercepto (B) e $V'_E/V'CO_2$ nadir (C).



Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson ou de Spearman. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson e o ρ corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha central representa a linha de regressão linear, as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

Figura 6. Gráficos de dispersão apresentando $V'O_2$ (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória da nova proposta: $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).



Fonte: A autora (2022).

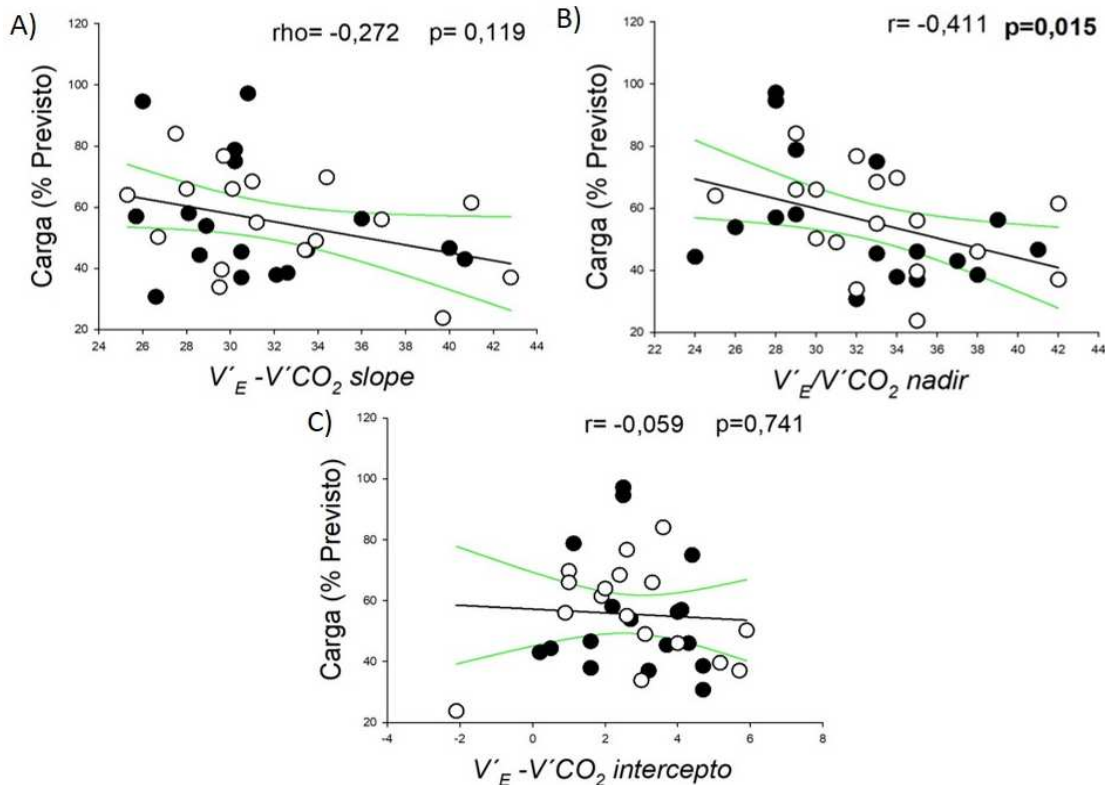
O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Spearman. O ρ corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha central representa a linha de regressão linear, as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

A Figura 7 apresenta gráficos de dispersão demonstrando carga (% do previsto) *versus* variáveis de eficiência ventilatória usuais. Foi observada correlação linear significativa ($p < 0,05$) negativa com a variável $V'_E/V'CO_2$ *nadir*.

A Figura 8 apresenta gráficos de dispersão demonstrando carga (% do previsto) *versus* as variáveis de eficiência ventilatória $\eta V'_E$ e $TCV'CO_2$. Foi observada correlação linear significativa ($p < 0,05$) positiva em ambas as variáveis.

As Figuras 9 e 10 apresentam gráficos de dispersão demonstrando $CSA_{<5mm}$ *versus* variáveis de eficiência ventilatória usuais e da nova proposta, respectivamente. Não foi observada correlação linear significativa ($p > 0,05$) nessas variáveis.

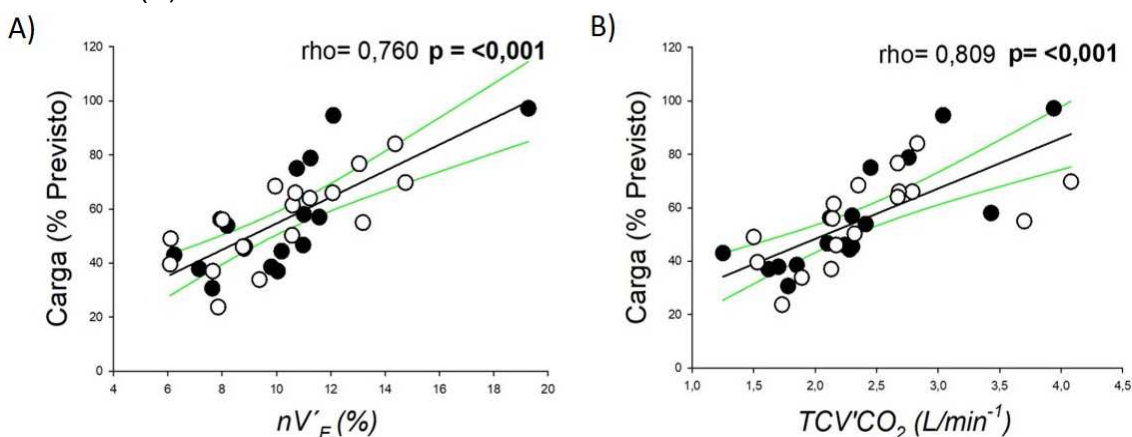
Figura 7. Gráficos de dispersão apresentando carga (% do previsto) versus $V'_E - V'CO_2$ slope (A), $V'_E/V'CO_2$ nadir (B) e $V'_E - V'CO_2$ intercepto (C).



Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson ou de Spearman. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson e o rho corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha representa a linha de regressão linear e as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

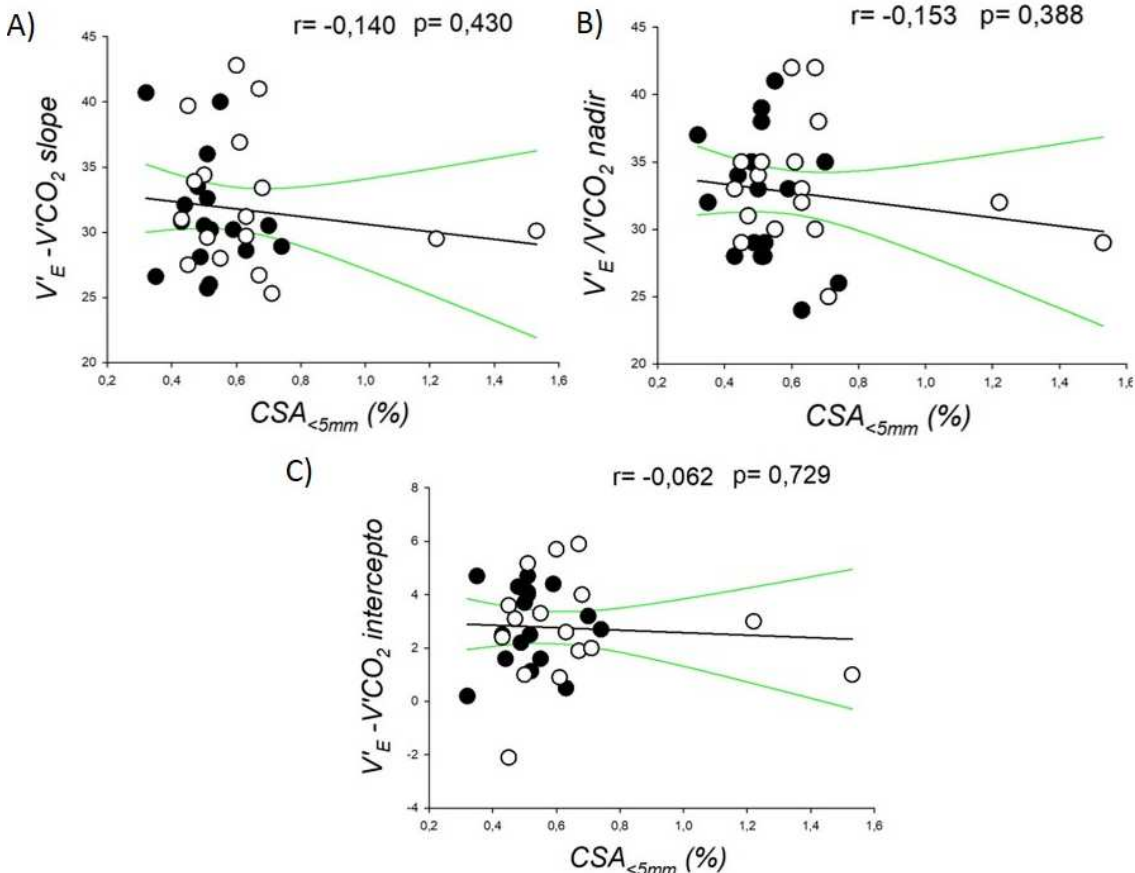
Figura 8. Gráficos de dispersão apresentando carga (% do previsto) versus $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).



Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Spearman. O rho corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha representa a linha de regressão linear e as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

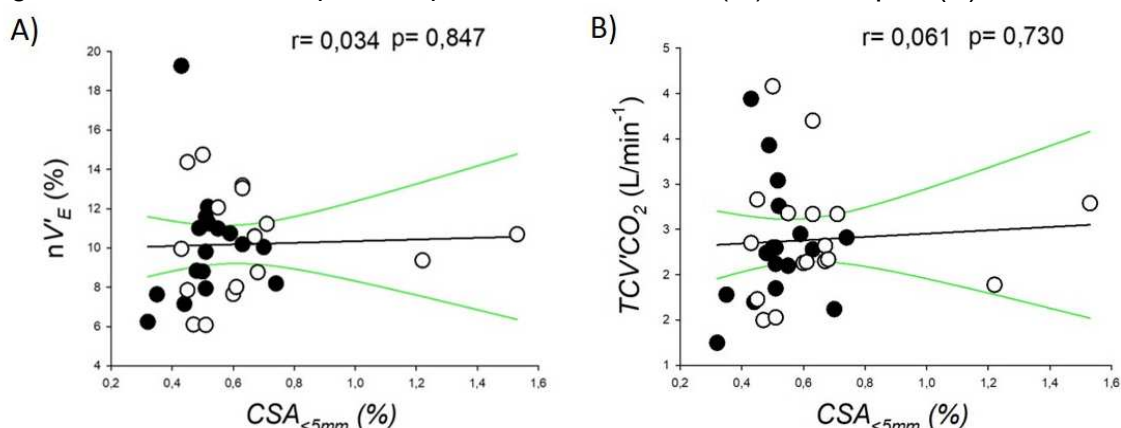
Figura 9. Gráficos de dispersão apresentando $CSA_{<5mm}$ (%) versus $V'_E - V'CO_2$ slope (A), $V'_E/V'CO_2$ nadir (B) e $V'_E - V'CO_2$ intercepto (C).



Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson. A linha representa a linha de regressão linear. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

Figura 10. Gráficos de dispersão apresentando $CSA_{<5mm}$ (%) versus $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$ (B).

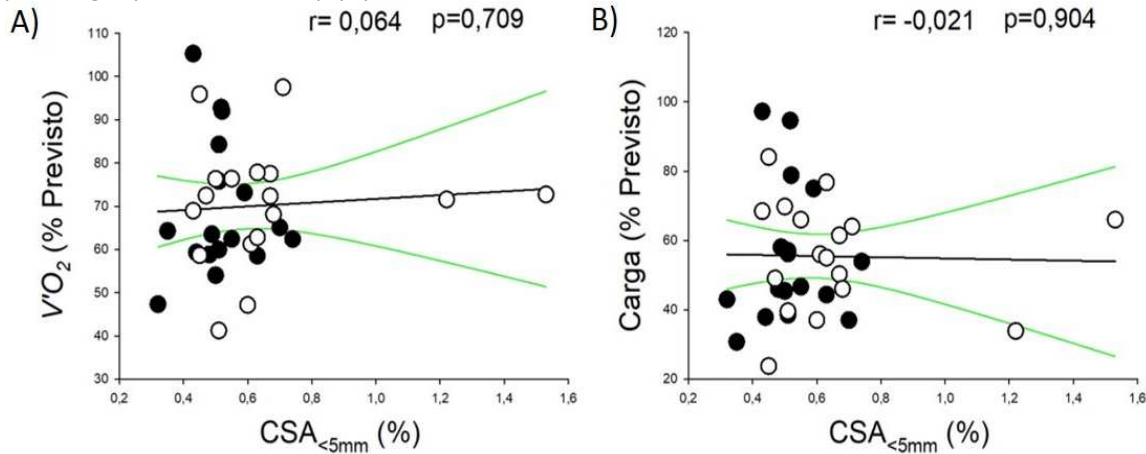


Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson. A linha representa a linha de regressão linear. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

A Figura 11 apresenta gráficos de dispersão demonstrando a $CSA_{<5mm}$ *versus* $V'O_2$ (% do previsto) e carga (% do previsto). Não foi observada correlação linear significativa ($p>0.05$) nessas variáveis.

Figura 11. Gráficos de dispersão apresentando a $CSA_{<5mm}$ (%) *versus* $V'O_2$ (% do previsto) (A) e carga (% do previsto) (B).

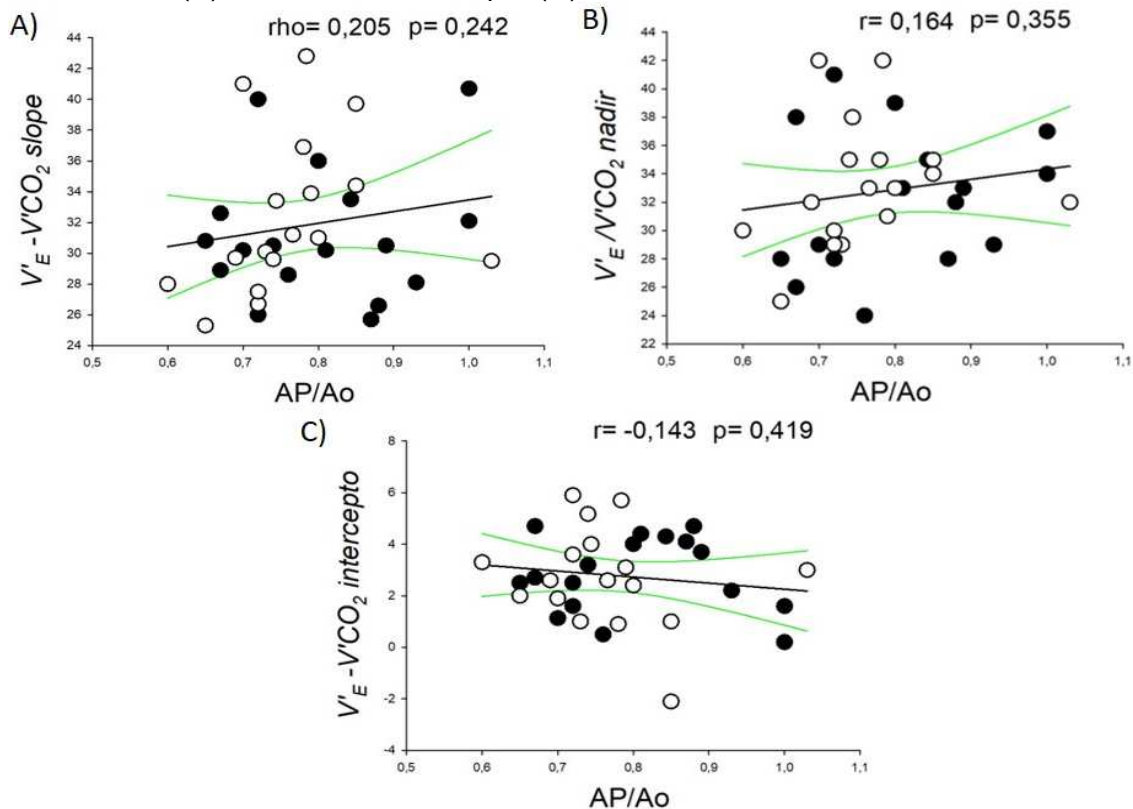


Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson. A linha representa a linha de regressão linear. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

A Figura 12 apresenta gráficos de dispersão demonstrando AP/Ao *versus* variáveis de eficiência ventilatória. Não foi observada correlação linear significativa ($p>0.05$) nessas variáveis.

Figura 12. Gráficos de dispersão apresentando a razão AP/Ao versus $V'_E - V'CO_2$ slope (A), $V'_E/V'CO_2$ nadir (B) e $V'_E - V'CO_2$ intercepto (C).



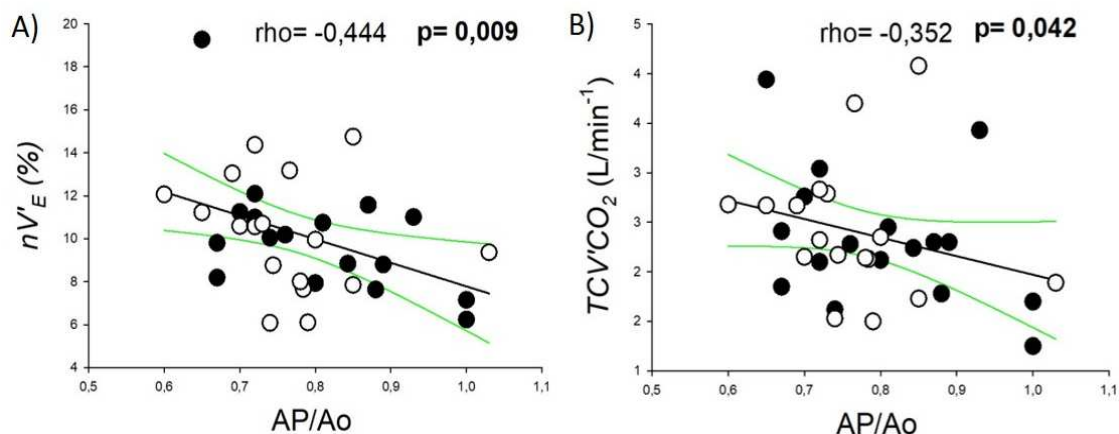
Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson ou de Spearman. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson e o ρ corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha representa a linha de regressão linear e as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

A Figura 13 apresenta gráficos de dispersão demonstrando AP/Ao versus variáveis de eficiência ventilatória da nova proposta. Foi observada correlação linear significativa ($p < 0.05$) negativa com as variáveis de eficiência ventilatória $TCV'CO_2$ e $\eta V'_E$ correlacionadas com AP/Ao.

A Figura 14 apresenta gráficos de dispersão demonstrando AP/Ao versus $V'O_2$ (% do previsto) e carga (% do previsto). Foi observada correlação linear significativa ($p < 0.05$) em ambas as análises.

Figura 13. Gráficos de dispersão apresentando a razão AP/Ao versus $\eta V'_E$ (A) e $TCV'CO_2$

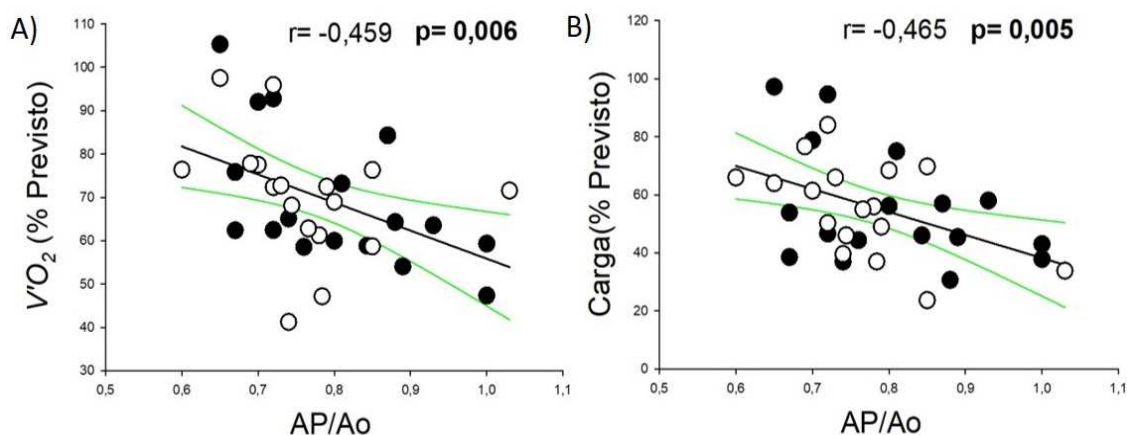


(B).

Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Spearman. O rho corresponde ao coeficiente de correlação linear de Spearman. A linha representa a linha de regressão linear e as linhas verdes representam o intervalo de confiança superior e inferior. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

Figura 14. Gráficos de dispersão apresentando a razão AP/Ao versus $V'O_2$ (% do previsto) (A) e carga (% do previsto) (B).

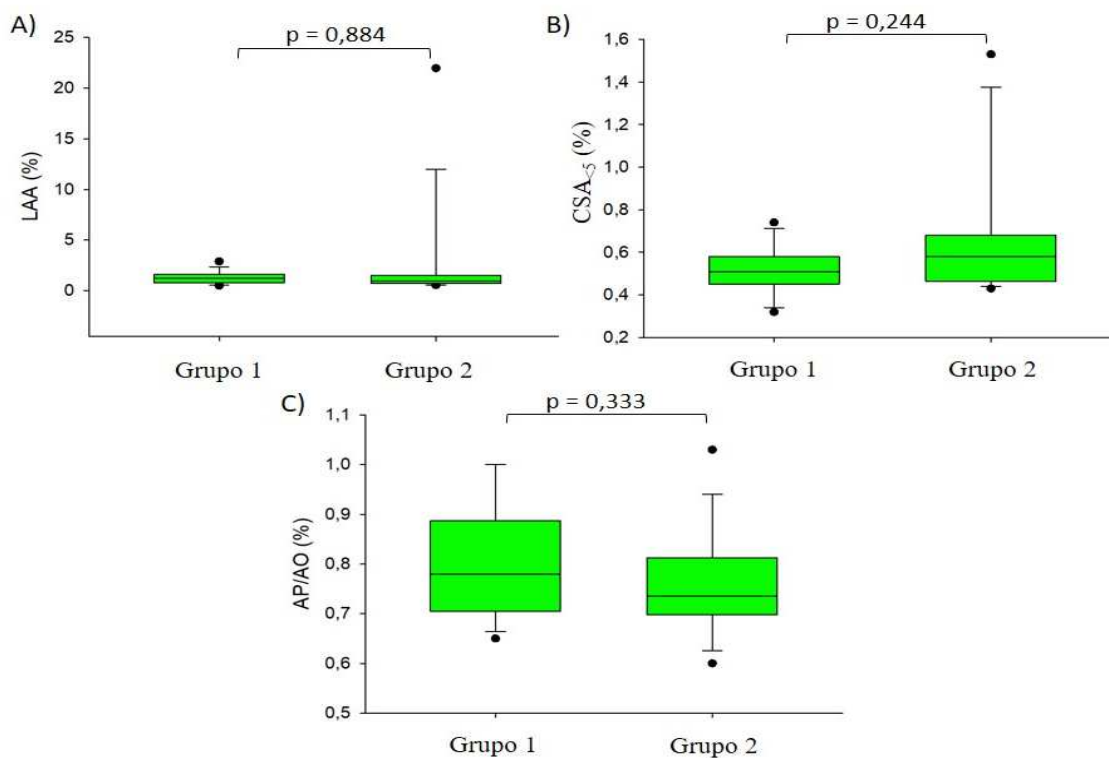


Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste de correlação de Pearson. O r corresponde ao coeficiente de correlação linear de Pearson. A linha representa a linha de regressão linear. Pontos claros Grupo 1 e pontos escuros Grupo 2.

A Figura 15 apresenta gráficos *Box plot* contendo resultados referentes à avaliação da TCAR de acordo com cada condição relacionada ao tabagismo. Não foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) entre os Grupos.

Figura 15. Gráficos *Box plot* comparando a LAA (A), CSA_{<5mm} (B) e AP/Ao (C) entre os Grupos 1 e 2.



Fonte: A autora (2022).

O valor de p apresentado é aquele do teste *t-student*. A linha central horizontal representa a mediana, linhas paralelas representam intervalo inter-quartil (25-75%). Linhas verticais representam valores máximo e mínimo e os pontos representam valores *outliers*. Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou os efeitos do hábito tabágico na morfofisiologia cardiopulmonar, e também os impactos na eficiência ventilatória em indivíduos com IC. Como principais resultados, a função pulmonar de repouso mostrou redução de fluxos pulmonares e PaO_2 no Grupo 2, e a capacidade de difusão esteve reduzida em ambos os grupos, sem diferença. Não foram observadas diferenças entre os grupos analisados em relação à eficiência ventilatória durante o exercício. Enfisema pulmonar, $\text{CSA}_{<5\text{mm}}$ e relação entre diâmetros AP/Ao não diferiram entre os dois grupos. Não foram demonstradas diferenças na *performance* física no exercício entre os grupos. Foi identificada, porém, associação entre desempenho físico e variáveis de eficiência ventilatória com diâmetros AP/Ao para o grupo como um todo. O novo método de eficiência ventilatória foi mais fortemente associado à *performance* física e à relação AP/Ao do que o método usual.

O principal diferencial desta pesquisa é a avaliação de quais são os efeitos da associação do tabagismo e da IC na ineficiência ventilatória, sendo este um ponto ainda pouco pesquisado na literatura científica. Ressalta-se a necessidade de se compreender melhor os efeitos fisiológicos das doenças pulmonares microvasculares, de parênquima e vias aéreas em tabagistas sem DPOC com IC (BARBOSA; MULLER, 2019; SMITH; OLSON, 2019b).

A amostra do presente estudo foi selecionada de modo a excluir indivíduos com diagnóstico espirométrico de DPOC; no entanto, puderam-se observar sinais de redução de fluxos pulmonares expiratórios no grupo tabagista por intermédio dos exames de função pulmonar. Valores reduzidos de VEF_1 (% do previsto), VEF_1/CVF e $\text{FEF}_{25-75\%}$ relacionam-se principalmente à redução do fluxo expiratório. Alterações nessas variáveis estão associadas ao aumento da resistência de vias aéreas de todos os calibres, sendo que mais especificamente o $\text{FEF}_{25-75\%}$ anormal pode representar alterações histológicas das vias aéreas mais periféricas (PEREIRA, 2002). No entanto, a análise pela oscilometria de impulso não confirmou diferenças de resistência de vias aéreas entre os grupos. Isso pode se dever à baixa sensibilidade da espirometria em detectar especificamente alterações de resistência das vias aéreas periféricas (SALVI *et al.*, 2015).

Pode-se atribuir esses achados aos efeitos precoces do tabagismo, sendo que essas alterações de aumento da resistência das vias aéreas em tabagistas sintomáticos sem DPOC já foram demonstradas em estudos anteriores (RENNARD; DRUMMOND, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-ROISIN *et al.*, 2017) e podem estar relacionadas à redução da tolerância ao exercício (ELBEHAIRY *et al.*, 2016; WOODRUFF *et al.*, 2016). Por vezes, os critérios diagnósticos da DPOC são questionados ao se considerarem as alterações pulmonares precoces associadas aos sintomas respiratórios e funcionais relatados pelos indivíduos tabagistas (RENNARD; DRUMMOND, 2015).

Além das alterações nas vias aéreas, o tabagismo também tem efeitos sobre os vasos sanguíneos pulmonares. Estudos demonstram que o tabagismo reduz a microvasculatura pulmonar de modo a afetar negativamente a capacidade funcional e o desempenho no exercício (ESTÉPAR *et al.*, 2013; SARUYA *et al.*, 2017). No presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto às variáveis escolhidas para quantificar as dimensões da vasculatura torácica (AP/Ao e CSA_{<5mm}). Faz-se necessária a investigação fisiopatológica dos efeitos da associação das alterações microvasculares pulmonares causadas pelo tabagismo e o remodelamento vascular causado pela IC.

Fayyaz *et al.* (2018) demonstraram que, na IC, ocorre remodelamento vascular pulmonar independentemente dos valores de FEVE e que esse remodelamento está associado à redução nos valores de DCO. Esta inferência corrobora nossos resultados, que demonstraram valores reduzidos de capacidade de difusão pulmonar (DCO <70%) nos dois grupos estudados. Seria o caso, então, de se analisar não somente a CSA_{<5mm}, mas também as características histomorfológicas desses microvasos pulmonares que podem revelar doença microvascular estrutural (FAYYAZ *et al.*, 2018).

O remodelamento endotelial associado à redução da DCO é uma condição já demonstrada também em tabagistas sem DPOC, sendo decorrente de um efeito lesivo direto no endotélio vascular pulmonar e de um mecanismo inflamatório causado pela fumaça do cigarro (BARUA *et al.*, 2002; MADANI *et al.*, 2018). Funcionalmente, já foi demonstrado, inclusive, em uma pesquisa de nossa autoria, que a DCO reduzida afeta negativamente a eficiência ventilatória de tabagistas sem DPOC, gerando sensação de dispneia e menor *performance* física durante o teste incremental (BARBOSA *et al.*, 2017; ELBEHAIRY *et al.*, 2017a).

O substrato patológico associado à redução da DCO em fumantes sem DPOC é complexo e envolve o aumento de fatores inflamatórios alveolares e micropartículas endoteliais pela circulação pulmonar, resultantes da destruição do tecido pulmonar (ABBOUD *et al.*, 1998). Além disso, o tabagismo alarga significativamente o gradiente alvéolo-capilar de O₂ e o gradiente capilar-CO₂ exalado, por conta basicamente do aumento do espaço morto durante o exercício (GLÄSER *et al.*, 2013).

Observamos o aumento da EDPP no Grupo 2 quando comparado ao Grupo 1. Kamimura *et al.*, (2018) apontaram o tabagismo como importante fator de risco tanto para a hipertrofia do VE e disfunção sistólica, quanto para a elevação do risco de hospitalização. O maior espessamento da parede posterior do VE no Grupo 2 pode ser atribuído ao tabagismo associado a IC, já que os possíveis efeitos da hipertensão arterial podem ser excluídos por não ter havido diferença entre os grupos quanto a esse fator.

A presença de hipertensão pulmonar foi pesquisada em ambos os grupos tanto pelo exame de ecocardiograma quanto pela TCAR, a qual foi realizada por meio da comparação dos diâmetros da artéria pulmonar e da aorta ascendente ($AP/Ao > 1,0$) (IEKI *et al.*, 2019). A ausência de maior número de indivíduos com HP no Grupo 2 pode se dever à amostra pequena, e esse não foi um objetivo do nosso estudo. Observamos, porém, na presente pesquisa, a correlação moderada entre a AP/Ao e as variáveis de eficiência ventilatória (somente para a nova abordagem proposta) e *performance* no exercício. É possível que a nova proposta de medida da eficiência ventilatória esteja mecanisticamente mais associada à hiperventilação “exagerada” do que os métodos tradicionais. Tanto o tabagismo (KEUSCH *et al.*, 2014; HUANG, 2021) quanto a IC podem estar relacionados à hipertensão pulmonar (KARAKUS *et al.*, 2015; IEKI *et al.*, 2019; NGUYEN-THU *et al.*, 2021). Na IC a hipertensão pulmonar se relaciona à disfunção ventricular esquerda (NGUYEN-THU *et al.*, 2021) e tem associação com sintomas mais graves, pior tolerância ao exercício e está ligada a um pior prognóstico (KARAKUS *et al.*, 2015; IEKI *et al.*, 2019).

Na quantificação de enfisema pulmonar intermediada pela análise tomográfica, os grupos não se diferiram e apresentaram uma área de atenuação pulmonar menor que 5%, excluindo assim o diagnóstico de enfisema pulmonar (AMAZA *et al.*, 2021). A predisposição para o desenvolvimento de enfisema em ambos os grupos estudados é justificada por ambas as patologias. No tabagismo a ação dos componentes da fumaça do cigarro promove estresse oxidativo desencadeando apoptose de células

endoteliais pulmonares, resultando em enfisema pulmonar (SAKHATSKYY, 2014). Na IC o enfisema pode estar associado a lesão hidrostática e remodelamento da membrana alvéolo-capilar, muito associado à congestão pulmonar recorrente e presente nos casos mais graves de IC (GUAZZI, 2008; APOSTOLO *et al.*, 2012). Fatores como carga tabágica e classificação da gravidade da IC devem ser considerados nos grupos estudados acerca desse tema. A ausência de maior grau de enfisema pulmonar no Grupo 2 está em contraposição à nossa hipótese nesse tema, qual seja: que a soma dos fatores IC e tabagismo mostrasse maior nível de enfisema no Grupo 2. Em um estudo prévio, de Kohli *et al.* (2018), 39% dos indivíduos internados por descompensação de IC tinham enfisema na TCAR e não preenchiam critérios para DPOC. Naquele mesmo estudo, a enfisema estava relacionada a um maior risco de internação e mortalidade. A diferença em relação ao nosso estudo é que, no estudo de Kohli *et al.* (2018), os pacientes apresentavam quadros mais graves e não tinham casos de IC com FEVE preservado.

Quanto à *performance* aeróbia e à percepção de esforço, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos estudados, sendo que o tabagismo não afetou a capacidade aeróbia e não incrementou a sensação de dispneia e fadiga de MMII quando comparado ao grupo não tabagista. No entanto, tem sido demonstrado que, independentemente, tanto o tabagismo como a IC têm importante impacto na capacidade para o exercício. As causas para essa redução no desempenho físico-funcional são multifatoriais e incluem as disfunções cardiovasculares, ventilatórias, de controle autonômico e musculares (BARBOSA *et al.*, 2017; WOOD *et al.*, 2010; HIRAI *et al.*, 2015; SMITH; OLSON, 2019a; MULLER *et al.*, 2019).

A variável de eficiência ventilatória VE/VCO_2 tem sido amplamente explorada, principalmente para refletir o prognóstico de indivíduos com IC (ARENA *et al.*, 2003a, ARENA *et al.*, 2004, ARENA *et al.*, 2007, NAYOR *et al.*, 2020); trata-se de uma medição não invasiva, obtida facilmente no exercício submáximo e que reflete respostas hemodinâmicas ao exercício, particularmente relevantes para a detecção precoce de IC e da doença vascular pulmonar (NAYOR *et al.*, 2020).

Alguns estudos (ARENA *et al.*, 2007, NAYOR *et al.*, 2020) apontam valores de ponto de corte superiores para $V'E - V'CO_2 slope$ de 34, como preditor de elevado risco de hospitalização por causas cardiovasculares e mortalidade. Ao se observarem as médias de $V'E - V'CO_2 slope$ dos grupos do presente estudo (Grupo 1 - $31,2 \pm 4,3$ e Grupo 2 - $32,4 \pm 5,1$), concluímos que se trata de um grupo que apresenta proximidade

ao ponto de corte sendo um fator de alerta devido à relevância clínica e prognóstica dessa variável.

Naylor *et al.* (2020) demonstraram em seu recente estudo uma relação entre $V_E - V'CO_2$ slope elevado e fatores de risco como o tabagismo e a DCO reduzida em indivíduos com IC. De fato, tanto o tabagismo (WOODS *et al.*, 2010; SMITH; OLSON, 2019a), quanto a IC (ELBEHAIRY *et al.*, 2017a, BARBOSA *et al.*, 2017) afetam negativamente e independentemente a eficiência ventilatória durante o exercício, e essa discussão embasa a questão em destaque da presente pesquisa, que diz respeito aos efeitos aditivos que o cigarro pode provocar em indivíduos com IC e que ainda não foram demonstrados em outros estudos.

Smith e Olson (2019a) avaliaram indivíduos com IC e encontraram ineficiência ventilatória nesse grupo, quando comparados com indivíduos saudáveis. Tais achados foram atribuídos a fatores de incremento da VE e aumento do espaço morto fisiológico ocasionado pela IC. Em diálogo estabelecido por meio de “*Letter to editor*” (BARBOSA; MULLER, 2019), questionamos os autores Smith e Olson (2019a) quanto ao fato de que a metade do grupo com IC (quatro em oito) era composta por tabagistas com intensidade de 11 ± 3 maços/ano. Ressaltamos nessa comunicação que os fumantes que não são portadores de DPOC podem desenvolver restrições ventilatórias, como a hiperinflação dinâmica e o aumento da ineficiência ventilatória, além do aumento do espaço morto fisiológico (GLÄSER *et al.*, 2013; NEDER *et al.*, 2017).

Sugerimos aos autores Smith e Olson (2019a) que as alterações ventilatórias apontadas para justificar as diferenças entre os grupos, como o volume alveolar ou a fração do volume corrente no espaço morto, podem ter sido causadas por um “efeito estatístico de extremos”, por conta da pequena amostra que compôs o estudo. Além disso, não podemos afirmar com certeza se a diferença significativa em relação às variáveis ventilatórias entre os grupos estaria relacionada à insuficiência cardíaca isoladamente ou em combinação com os efeitos do tabagismo.

Em resposta aos apontamentos anteriores, os autores Smith e Olson (2019b), por meio de uma “*Response to letter*”, realizaram uma subanálise da contribuição dos efeitos do tabagismo ao incremento espaço morto fisiológico observado no exercício e que pode ter contribuído com a menor eficiência respiratória neste grupo, mantendo o pequeno número de participantes avaliados. Os autores demonstraram que mesmo o grupo com IC sem história de tabagismo apresentou tal incremento no espaço morto

fisiológico e que o grupo tabagista apenas influiu tais resultados. Os referidos autores mantiveram a afirmativa de que as alterações ventilatórias observadas são atribuídas aos efeitos fisiopatológicos da IC, mas concordaram que estudos futuros precisam determinar a história e o tempo de tabagismo para conclusões mais seguras (SMITH; OLSON, 2019b).

De modo semelhante, Woods *et al.* (2010) também demonstraram que indivíduos com IC apresentam menor eficiência ventilatória no exercício que indivíduos saudáveis, mas sem citar a presença ou não do hábito tabágico dos participantes da pesquisa. Sendo assim, ressalta-se a importância de se considerar também as contribuições que o tabagismo pode gerar na perda da eficiência ventilatória no exercício com as duas doenças associadas. Nosso estudo, porém, apesar de ter poder estatístico adequado para esta análise, não pôde demonstrar um efeito aditivo do tabagismo na IC no que se refere à piora da eficiência ventilatória.

Em tabagistas sem DPOC, Gläser *et al.* (2011) demonstraram a significativa associação entre a disfunção endotelial periférica e a ineficiência ventilatória no exercício e apontaram para a potencial associação entre o tabagismo e a vasculopatia pulmonar em fumantes. Sumariamente, o estudo e a análise da eficiência ventilatória – não só em tabagistas com IC, mas também em outros indivíduos, como em tabagistas sintomáticos e DPOC, por exemplo – têm relevante aplicabilidade clínica, prognóstica e científica. Na presente pesquisa, demonstramos a correlação significativa de variáveis de *performance* física (Carga % previsto e $\dot{V}O_2$ % previsto) com as novas propostas de variáveis de eficiência ventilatória ($TM\dot{V}CO_2$ e $\eta\dot{V}_E$) (consulte APÊNDICE A). Observou-se, inclusive, uma correlação mais forte do que as variáveis mais comumente utilizadas ($\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope, nadir, intercepto).

Essa nova proposta foi recentemente descrita (MULLER; SARAIVA, 2021) e também aplicada a tabagistas sem DPOC com DCO reduzida (MULLER *et al.*, 2021). Esses autores demonstraram a sensibilidade do método à progressiva redução do fluxo aéreo e DCO nesse público, fatores estes que descrevem o fundamento fisiológico da ineficiência ventilatória em tabagistas sem DPOC: limitação das vias aéreas, enfisema precoce e disfunção endotelial (MULLER *et al.*, 2019). Na IC a origem da ineficiência ventilatória é descrita como sendo a hiperestimulação simpática e elevada relação VD/VT decorrente da alteração ventilação-perfusão presente na fisiopatologia da doença (PIEPOLI *et al.*, 1999; WEATHERALD *et al.*, 2018). Para este

segundo público, pesquisas ainda estão sendo realizadas e seus resultados brevemente serão apresentados (APÊNDICE D).

A correlação moderada/forte de $TMV'CO_2$ e $\eta V'_E$ com o $V'O_2$ (%previsto) e a carga (% previsto) demonstra a significância clínica dessa nova proposta e a ligação com a capacidade aeróbica máxima que essas variáveis podem apresentar. No presente estudo, pôde-se observar a relação da $TMV'CO_2$ e $\eta V'_E$ com a AP/Ao (%), sendo possível relacionar a sensibilidade das variáveis com a perfusão pulmonar e presença de hipertensão pulmonar, necessitando de mais estudos para embasar tal inferência e também para investigar a aplicabilidade e a relevância dessa nova proposta em indivíduos com IC e na associação da IC com o tabagismo.

8. IMPLICAÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados do presente estudo sugerem que o tabagismo pode não ser um fator adicional de morbidade na intolerância ao exercício, pior eficiência ventilatória, ou de maior anormalidade vascular ou enfisema na insuficiência cardíaca. Novos estudos, porém, com indivíduos portadores de IC e com carga tabágica mais intensa ou dispneia residual, devem ser realizados.

Este estudo tem algumas limitações que devem ser citadas. Em primeiro lugar, a inclusão de ex-tabagistas pode ter reduzido o poder da pesquisa, pois a interrupção do fumo poderia reverter algumas alterações circulatórias e impactar na eficiência ventilatória em alguns casos, pelo menos teoricamente. Não se sabe também se a presença de congestão pulmonar mínima poderia alterar a sensibilidade da quantificação de enfisema e das dimensões de microvasculatura. Estudos específicos sobre esse assunto são necessários. Entretanto, na análise tomográfica, não havia sinais evidentes de congestão pulmonar em nenhum indivíduo analisado.

9. CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que portadores de IC, expostos no passado ou no momento atual a tabagismo ativo importante e sem DPOC estabelecido, não apresentaram maior ineficiência ventilatória do exercício, mais enfisema ou maior grau de anormalidade vascular na circulação do tórax, contrariamente a nossa hipótese. Essa conclusão vai na contramão das evidências de eficiência ventilatória reduzida em fumantes sem DPOC comparados a controles saudáveis, e levanta a questão de que a interação entre as anormalidades funcionais e estruturais próprias da IC podem não ser potencializadas pelos os efeitos do tabagismo nas estruturas vasculares e intensidade de enfisema. Estudos com populações que incluam somente indivíduos com IC e fração de ejeção reduzida, por exemplo, são necessários. Neste estudo também evidenciamos que a nova abordagem de eficiência ventilatória proposta recentemente foi mecanisticamente mais relacionada a alterações vasculares e condição aeróbia na IC.

10. REFERÊNCIAS

ABBOUD, R.T.; OFULUE A. F.; SANORES, R.S; MULLER, N. L. **Relationship of Alveolar Macrophage Plasminogen Activator and Elastase Activities to Lung Function and CT Evidence of Emphysema.** Chest, v. 113, n. 5, p. 1257-1263, Maio, 1998.

AL-BASHAIREH, A. M.; HADDAD, L. G.; WEAVER, M.; KELLY, D. L.; CHENGGUO, X.; YOON, S. **The effect of tobacco smoking on musculoskeletal health: a systematic review.** Journal Environ. Public Health. doi: 10.1155/2018/4184190, 2018.

AMAZA, I. P.; O'SHEA, A. M.; FORTIS, S.; COMELLAS, A. P. **Discordant Quantitative and Visual CT Assessments in the Diagnosis of Emphysema.** International Journal Chronic Obstructive Pulmonnar Disease, v. 13, n. 3, p 1231-1242, Maio, 2021.

APOSTOLO, A.; GIUSTI, G.; GARGIULO, P.; BUSSOTTI, M.; AGOSTONI, P. **Lungs in Heart Failure.** Pulmonary Medicine, v. 2012, n. 9, Abr., 2012.

ARENA, R.; MYERS, J.; ASLAM, S. S.; VARUGHESE, E. B.; PEBERDY, M. A.; VA, R.; CALIF, P. A. **Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patientes with heart failure: A prognostic comparison.** Imaging and Diagnostic Testing, v. 147, n. 2, p. 354-361, Jul.; 2004.

ARENA, R.; MYERS, J.; ABELLA, J.; PEBERBY, A.; BENSIMHON, D.; CHASE, P.; GUAZZI, M. **Development of a ventilatory classification system in patients whit heart failure.** Circulation, v. 115, n. 1, p. 2410-2417, Fev., 2007.

ARENA, R.; MYERS, J.; ASLAM, S. S.; VARUGHESE, E. B.; PEBERDY, M. A. **Technical Considerations Related to the Minute Ventilation/Carbon Dioxide Output Slope in Patients With Heart Failure.** Chest, v. 124, n. 2, Aug., 2003.

ARENA, R.; MYERS, J.; ASLAM, S. S.; VARUGHESE, E. B.; PEBERDY, M. A.; **Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison.** American Heart Journal, v 360, n. 147, p. 354-360, Jul., 2003a.

BARBOSA, G.; NEDER, J. A.; UTIDA, K.; O`DONNELL, D.; MULLER, P. **Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry.** European Respiratory Journal, Manuscript ID ERJ-02511-2016.R1, Jan., 2017.

BARBOSA, G. W.; MULLER, P. T. **Non-COPD smokers: The occult face behind exercise physiology in heart failure.** Experimental Physiology, v. 104, p. 775-776, Jan., 2019.

BARN, P.; GILES, L.; HÉROUX, M. E.; KOSATSKY, T. **A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: the potential role of pathophysiology among susceptible groups.** Environ. Health 17:13. doi: 10.1186/s12940-018-0357-2, 20018.

BARRETO, S. S. M.; CAVALAZZI, A. C. **Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Determinação dos volumes pulmonares Métodos de mensuração dos volumes pulmonares.** Jornal de Pneumologia, v. 28, n. 3, p. 95-101, out, 2002.

BARUA, R. S.; AMBROSE, J. A.; EALES-REYNOLDS, L. J., DEVOE, M. C.; ZERVAS, J. G.; SAHA, D. C. **Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: An in vivo and in vitro correlation.** Journal of the American College of Cardiology, v. 39, n. 11, p. 1758-1763, Jun., 2002.

BASSO, L.; BARBOSA, G. W. S.; FERNADES, D. A. R.; MULLER, P. T. **Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise Performance in Systolic Heart Failure.** The American journal of the Medical Science, Manuscript Draf, 2022.

BORG, G. A. V. **Psychophysical bases of perceived of exertion.** Medicine & Science in Sport & Exercise, v. 14, n. 1, p. 337-381, Ago., 1982.

BERNAARDS, C. M.; TWISK, J. W.; VAN MECHELEN, W.; SNEL, J., KEMPER, H. C. **A longitudinal study on smoking in relationship to fitness and heart rate response.** *Medicine Science Sports Exercise.* Doi: 10.1249/01.MSS.0000064955.31005.E0, 2003.

BLOOM, M. W.; GREENBERG, B.; JAARSMA, T.; JANUZZI, J. L.; LAM, C. S. P.; MAGGIONI, A. P.; TROCHU, J. N.; BUTLER, J. **Heart failure with reduced ejection fraction.** *Nature Reviews*, v. 3, n 17, Ago., 2017.

BOCCHI, E. A.; ARIAS, A.; VERDEJO, H.; DIEZ, M.; GÓMEZ, E.; CASTRO, P. **The reality of heart failure in Latin America.** *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, n. 11, Set., 2013.

BOCCHI, E. A.; MARCONDES-BRAGA, F. G.; BACAL, F.; FERRAZ A. S.; ALBUQUERQUE, D.; RODRIGUES, D. A. ; MESQUITA, E. T.; VILAS-BOAS, F.; CRUZ, F.; RAMIRES, F.; JUNIOR, H. V.; NETO, J. D. S.; NETO, J. M. R.; MOURA, L. Z.; BECK-DA-SILVA, L.; MOREIRA, L. F.; ROHDE, L. E. P.; MONTERA, M. W.; SIMÕES, M.V.; MOREIRA, M. C.; CLAUSELL, N.; BESTETTI, R.; MOURILHE-ROCHA, R.; MANGINI, S.; RASSI, S.; AYUB-FERREIRA, S. M.; MARTINS, S. M.; BORDIGNON, S. M.; ISS, V. S. **Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012.** *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 1, n. 98, p. 1-33, Jan., 2012.

BRANDES, R. P.; KREUZER, J. **Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation.** *Cardiovascular Research*, v. 65, n. 5, p. 17-27, Set., 2005.

BRUSASCO, V.; CRAPO, R.; VIEGI, G. **Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung.** *European Respiratory Journal*, v. 26, p. 720-735, abr., 2005.

BYE, A.; SORHAUG, S.; CECI, M., HOYDAL, M. A.; STOLEN, T.; HEINRICH, G. **Carbon monoxide levels experienced by heavy smokers impair aerobic capacity and cardiac contractility and induce pathological hypertrophy.** *Inhal. Toxicology*, 20, 635–646. doi: 10.1080/08958370701883821, 2008.

CARAM, L. M.; FERRARI, R.; BERTANI, A. L.; GARCIA, T.; MESQUITA, C. B.; KNAUT, C.; TANNI, S. E.; GODOY, I. **Smoking and Early COPD as Independent Predictors of Body Composition, Exercise Capacity, and Health Status.** Plos one, v. 11, n. 10, Article ID e0164290, Out, 2016.

CARDOSO, T. C. A.; FILHO, A. F. R.; DIAS, L. M.; ARRUDA, J. T. **Aspects associated with smoking and health effects.** Research, Society and Development, v. 10, n. 3, Mar., 2021.

CAVIEDES, I. R.; DELGADO, I.; SOTO, R. **Ventilatory inefficiency as a limiting factor for exercise in patients with COPD.** Respiratory care, v. 57, n. 4, p. 583-590, Abr., 2012.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W. S.; MEINAO, I.; QUARESMA, M. R. **Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36).** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 39, n. 3, p. 142- 150, jun, 1999.

CLINI, E. M.; BEGHE, B.; FABBRI, L. M. **What is origin of dyspnea in smokers without airway disease?** European Respiratory Journal, v. 48, n. 1, p. 604-607, Jun., 2016.

COATS, A. J. S.; CLARK, A. L.; PIEPOLI, M.; VOLTERRANI, M.; POOLE-WILSON, P. A. **Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis.** British Heart Journal, v. 72, n. 4, p. 36-39, 1994.

CONARD, M. W.; HADDOCK, K.; POSTON, W. S. C.; SPERTUS, J. A. **The Impact of Smoking Status on the Health Status of Heart Failure Patients.** Congestive Heart Failure, doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00053.x, Ago., 2009.

DEGENS, H.; GAYAN-RAMIREZ, G.; VAN HEES, H. W. **Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms.** American Journal Respiratory Critical. Care Medicine, v. 191, p. 620–625. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP, 2015.

DIMOPOULOU, I.; TSINTZAS, O. K.; ALIVIZATOS, P. A.; TZELEPIS, J. E. **Pattern of breathing during progressive exercise in chronic heart failure.** International Journal of Cardiology, v. 81, n. 5, p. 117-121, June, 2001.

ELBEHAIRY, A. F.; FAISAL, A.; GUENETTE, J. A.; JENSEN, D.; WEBB, K. A.; AHMED, R.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. **Resting Physiological Correlates of Reduced Exercise Capacity in Smokers with Mild Airway Obstruction.** Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, v. 14, n. 3, p. 267-275, Jun. 2017.

ELBEHAIRY, A. F.; GUENETTE, J. A.; FAISAL, A.; CIAVAGLIA, C. E.; WEBB, K. A.; JENSEN, D.; RAMSOOK, A. H.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. **Mechanisms of exertional dyspnea in symptomatic smokers without COPD.** European Respiratory Society, v. 48, n. 1, p. 694-705, Ago., 2016.

ESLER, M.; KAYE, D. **Measurement of Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure: The Role of Norepinephrine Kinetics.** Heart Failure Reviews, v. 5, n. 3, p. 17-25, Mar., 2000.

ESTÉPAR, R. S. J.; KINNEY, J. L.; BLACK-SHINN, J. L.; BOWLER, R. P.; KINDLMANN, G. L.; ROSS, J. C.; KIKINIS, R.; HAN, M. K.; COME, C. E.; DIAZ, A. A.; CHO, M. H.; HERSH, C. P.; SCHROEDER, J. D.; REILLY, J. J.; LYNCH, D. A.; CRAPO, J. D.; WELLS, J. M.; DRANSFIELD, M. T.; HOKANSON, J. E.; WASHKO, G. R. **Computed Tomographic Measures of Pulmonary Vascular Morphology in Smokers and Their Clinical Implications.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 188, n. 2, p. 231-240, Abr., 2013.

FAYYAZ, A. U.; EDWARDAS, W. D.; MALESZEWSKI, J. J.; KONIK, E. A.; DUBROCK, H. M.; BOURLAUG, B. A.; FRANTZ, R. P.; JENKINS S. M.; REDFIELD, M. M. **Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction.** Circulation, v. 137, n. 16, p. 1796-1810, Abr, 2018.

FURLANETTO, K. C.; MANTOANI, L. C.; BISCA, G.; MORITA, A. A.; ZABATIERO, Z.; PROENCA, M.; KOVELIS D.; PITTA, F. **Reduction of physical activity in daily life**

and its determinants in smokers without airflow obstruction. *Respirology*, v. 19, n.1, p. 369–375, Out., 2014.

GARCIA, E. L.; MENEZES, M. G.; STEFANI, C. M.; DANZMANN, L; C.; TORRES, M. A. R. **Ergoespirometria e Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estágio Inicial e em Saudáveis.** *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 3, n. 105, p. 248-255, Fev., 2015.

GARDIN, J. M.; ADAMS, D. B.; DOUGLAS, P. S.; FEIGENBAUM, H.; FORST, D. H.; FRASER, A. G.; **American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report.** *Journal American Society Echocardiogram*, v. 3, n. 15, p. 275-290, 2002.

GARGANI, L. **Prognosis in heart failure: look at the lungs.** *European journal of heart failure*, v. 17, n. 11, Out., 2016.

GLÄSER, S.; ITTERMANN, T.; KOCH, B.; SCHÄPER, C.; FELIX, S. B.; VÖLZKE, H.; KÖNEMANN, R.; EWERT, R.; HANSEN, J. E. **Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women.** *Respiratory Medicine*, v. 107, n. 3, p. 919-926, Mar., 2013.

GLÄSER, S.; OBST, A.; OPITZ, C. F.; DORR, M.; FELIX, S. B.; EMPEN, K.; VOLZKE, H.; EWERT, R.; SCHAPER, C.; KOCH, B. **Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers.** *Respiratory Research*, v.12, n. 53, p. 1-12, Abr., 2011.

GEVENOIS, P. A.; VUYST, M.; SCILLIA, L.; CHAMINADE, V.; MAERTELAER, J.; ZANEN, J. C. **Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration.** *Radiology*, v. 199, n. 3, Jun., 1996.

GORTER, T. M.; OBOKATA, M.; REDDY, Y. N. V.; MELENOVSKY, V.; BORLAUG, B.A. **Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease.** Clinical research, v. 39, n. 1, p. 2825-2835, Jun., 2018.

GOSKER, H. R.; LENCER, N. H. M. K.; FRANSSEN, F. M. E.; VISSE, G. J. V. D.; WOUTERS, E. F. M.; SCHOLS, A. M. W. J. **Striking Similarities in Systemic Factors Contributing to Decreased Exercise Capacity in Patients With Severe Chronic Heart Failure or COPD.** Chest, v. 123, n. 5, p. 1416-1424, Maio, 2003.

GUAZZI, M. **Alveolar Gas Diffusion Abnormalities in Heart Failure.** Journal of Cardiac Failure, v. 14, n. 8, p. 695-703, Out., 2008.

GUENETTE, J. A.; RAMSOOK, A. H.; DHILLON, S. S.; PUYAT, J. H.; RIAHI, M.; OPOTOWSKY, A. R.; GREWAL, J. **Ventilatory and sensory responses to incremental exercise in adults with a Fontan circulation.** American Journal Physiology Heart Circulation Physiology, v 316, n. 2, p. H335-H344, Fev., 2019.

GUIMARÃES, G. V.; BELLI, J. F. C.; BACAL, F.; BOCCHI E. A.; **Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96, n. 2, p. 161-167, Out., 2011.

HAJOULI, S.; LUDHWANI, D. **Heart Failure And Ejection Fraction.** NCBI, Jan., 2022.

HANLY, P.; ZUBERI, N.; GRAY, R. **Pathogenesis of Cheyne-Stokes Respiration in Patients With Congestive Heart Failure.** Chest, v, 104, n. 4, p. 179-185, Out., 1993.

HERDY, A. H.; RITT, L. E. F.; STEIN, R.; ARAÚJO, C. G. S.; MILANI, M.; MENEGHELO, R. S.; FERRAZ, A. S.; HOSSRI, C. A. C.; ALMEIDA, A. E. M.; FERNANDES-SILVA, M. M.; SERRA, S. M. **Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, n. 5, p. 467-481, Nov., 2016.

HIRAI, D. M.; MUSCH, T. I.; POOLE, D. C. **Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization.** American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology, v. 309, p. 1419-1439, Ago., 2015.

HOSSRI, C. A.; FERNANDES, E. L. **Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício no diagnóstico diferencial da dispneia.** Revista DERC, v. 24, n. 3, p. 74-79, Out, 2018.

HUANG, S. K.; **Knocking Out Smoking and Pulmonary Hypertension with a K⁺.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 203, n. 10, p. 1213-1219, Maio, 2021.

HUEPER, K.; VOLGEL-CLAUSSEN, J.; PARIKN, M.A.; AUSTIN, J. H. M.; BLUEMKE, A. D; CARR, J.; CHOI, J.; GOLDSTEIN, T. A.; GOMES, A. S.; HOFFMAN, E. A.; **Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 192, n. 5, p .570-581, Set., 2015.

HUIE, M. J. **The effects of smoking on exercise performance.** Sports medicine, v.22, n. 6, p. 355-359, Dez., 1996.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D.; NEWMAN, T. B.; **Designing clinical research: an epidemiologic approach.** Philadelphia, appendices 6C, 4^a edition, p. 79, 2013.

IDE, H.; TABIRA, K. **Changes in sympathetic nervous system activity in male smokers after moderate-intensity exercise.** Respiratory Care, v. 58, p. 1892–1898. doi: 10.4187/respcare.02240, 2013.

IEKI, H.; NAGATOMO, Y.; TSUGU, M.; MAHARA, K.; IGUCHI, N.; ISOBE, M.; YOSHIKAWA, T. **Impact of Pulmonary Artery-to-Aorta Ratio by CT on the Clinical Outcome in Heart Failure.** Journal of Cardiac Failure, v. 25, n. 11, p. 886-893, Nov., 2019.

IRION, K. L.; MARCHIORI, E.; HOCHHEGGER, B.; PORTO, N. S.; MOREIRA, J. S.; ANSELMi, C. E.; HOLEMANS, J. A.; IRION, P. O. **CT Quantification of Emphysema in Young Subjects with No Recognizable Chest Disease.** American journal of Roentgenology, n. 192, v. 3, p. 90-96, Mar., 1996.

JAMES, M. D.; PHILLIPS, D. B.; ELBEHAIRY, A. F.; MILNE, K. M.; VINCENT, S. G.; DOMNIK, N. J.; TORRES, J. P.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. **Mechanisms of Exertional Dyspnea in Patients with Mild CPOD and Low Resting DLCO.** CPOD, v. 18, n. 5, p. 501-510, Out., 2021.

JAVAHERI, S.; SHUKLA, H.; WEXLER, L. **Association of Smoking, Sleep Apnea, and Plasma Alkalosis With Nocturnal Ventricular Arrhythmias in Men With Systolic Heart Failure.** Chest, v. 141, n. 6, p. 1449-1457, Jun., 2012.

KAGAMI, K.; TAKEMURA, M.; YOSHIDA, K.; HARADA, T.; ADACHI, H.; SORIMACHI, H.; YAMAGUCHI, K.; YOSHIDA, K.; KATO, T.; ADACHI, T.; KURABAYASHI, M.; OBOKATA, M. **Pulmonary Vascular Alterations on Computed Tomography Imaging and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Preliminary Data.** Journal of Cardiac Failure, v. 27, n. 9, p. 1031-1033, Set., 2021.

KAMIMURA, D.; CAIN, L. R.; MENTZ, R. J.; WHITE, W. B.; BLAHA, M. J.; DEFILIPPIS, A. P.; FOX, E. R.; RODRIGUEZ, C. J.; KEITH, R. J.; BENJAMIN, E. J.; BUTLER, J.; BHATNAGAR, A.; ROBERTSON, R. M.; WINNIFORD, M. D.; CORREA, A.; HALL, M. E. **Cigarette smoking and incident heart failure: Insights from the Jackson Heart Study.** Circulation, v. 137, n. 24, p. 2572-2582, Jun.; 2018.

KARAKUS, A.; KAMMERLANDER, A. A.; ASCHAUER, S.; MARZLUF, B.A.; ZOTTER-TUFARO, C.; BACHMANN, A.; DEGIRMENCIOLU, A.; DUCA, F.; BABAYEV, J.; PFAFFENBERGER, S.; BONDERMAN, D.; MASCHERBAUER, J. **Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction.** Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, v. 123, p. 8, Jan, 2015.

KETEVIAN, S. J.; BRAWER, C. A.; EHRMAN, J. K.; IVANHOE, R.; BOEHMER, J. P.; ABRAHAM, W. T. **Reproducibility of Peak Oxygen Uptake and Other Cardiopulmonary Exercise Parameters.** CHEST, v. 138, n. 4, p. 950-955, Oct., 2010.

KEUSCH, S.; HILDENBRAND, F. F.; BOLLMANN, T.; HALANK, M.; HELD, M.; KAISER, R.; KOVACS, G.; LANGE, T. J.; SEYFARTH, H. J.; SPEICH, R.; ULRICH, S. **Tobacco Smoke Exposure in Pulmonary Arterial and Thromboembolic Pulmonary Hypertension.** Clinical Investigation, v. 88, n. 1, p. 38-45, Maio, 2014.

KIRBY, M.; HATT, C.; OBUCHOWSKI, N.; HUMPHRIES, S. M.; SIEREN, J.; LYNCH, D. A.; FAIN, S. B. **Inter- and intra-software reproducibility of computed tomography lung density measurements.** Medicine Physiology, v. 47, n. 7, p. 2962-2969, Jul., 2020.

KIRBY, M.; OWRANGI, A.; SVENNINGSSEN, S.; WHEATLEY, A.; COXSON, H. O.; PATERSON, H. A. M.; MCCORMACK, D. G.; PARRAGA, G. **On the role of abnormal DLCO in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise capacity and hyperpolarized helium-3 MRI.** Respiratory Research, v. 68, n. 1, p.752-759, Abr., 2013.

KLEBER, F. X.; VIETZKE, G.; WERNECKE, D.; BAUER, U.; OPITZ, C.; WENSEL, R.; SPERFELD, A.; GLÄSER, S. **Impairment of Ventilatory Efficiency in Heart Failure. Prognostic Impact.** Circulation, v. 101, n. 10, p. 2803-2809, Jan., 2000.

KOBAYASHI, Y.; TAKEUCHI, T.; HOSOI, T.; LOEPPY, J. A. **Effects of Habitual Smoking on Cardiorespiratory Responses to Sub-maximal Exercise.** Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science, v.23, n. 1, p. 163– 169, Ago., 2004.

KOHLI, P.; STAZIAKI, P.V.; JANJUA, S. A.; ADDISON, D. A.; HALLETT, T. R.; HENNESSY, T, TAKX, R. A. P.; LU, M. T.; FINTELMANN, F. J.; SEMIGRAN, M.; HARRIS, R. S.; CELLI, B. R.; HOFFMANN, U.; NEILA, T. G. **The effect of**

emphysema on readmission and survival among smokers with heart failure. Plos one, v. 13, n. 7, Jul, 2018.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V.; AFILALO, J.; ARMSTRONG, A.; ERNANDE, L.; FLACHSKAMPF, F. A.; FOSTER, E.; GOLDSTEIN, S. A.; KUZNETSOVA, T.; LANCELLOTTI, P.; MURARU, D.; PICARD, M. H.; RIETZSCHEL, E. R.; RUDSKI, L.; SPENCER, K. T.; TSANG, W.; VOIGT, J. U. **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, v. 16, n. 3, p. 233–271, Mar. 2015.

LI, L.; HU, B.; GONG, S.; YU, Y.; YAN, J. **Age and cigarette smoking modulate the relationship between pulmonary function and arterial stiffness in heart failure patients.** Medicine, v. 96, n. 10, Mar., 2017.

LU, Y.; XU, Z.; GEORGAKIS, M. K.; WANG, Z.; LIN, H.; ZHENG, L. **Smoking and heart failure: a Mendelian randomization and mediation analysis.** European Journal of Heart Failure, v. 8, n. 1, p. 1954-1965, Mar, 2021.

MACERA, C.A.; ARALIS, H. J.; MACGREGOR, A. J.; RAUH, M. J.; HAN, P.; GALARNEAU, M. R. **Cigarette smoking, body mass index, and physical fitness changes among male navy personnel.** Nicotine & Tobacco Research, v. 13, n. 10, p. 965–971, Out., 2011.

MCDONAGH, T. A.; METRA, M.; ADAMO, M.; GARDNER, R. S.; BAUMBACH, A.; BOHM, M.; BURRI, H.; BUTLER, J.; CELUTKIENE, J.; CHIONCEL, O.; CLELAND, J. G. F.; COATS, A. J. S.; CRESPO-LEIRO, M. G.; FARMAKIS, D.; GILARD, M.; HEYMANS, S. **Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.** European Heart Journal, v. 42, n. 36, p. 3599-3726, Set., 2021.

MCMURRAY, J. J. V.; ADAMOPOULOS, S.; ANKER, S. D.; AURICCHIO, A.; BÖHM, M.; DICKSTEIN, K.; FALK, V.; FILIPPATOS, G.; FONSECA, C.; GOMEZ-SANCHEZ, M. A.; JAARSMA, T.; KØBER, L.; LIP, G. Y. H.; MAGGIONI, A. P.; PARKHOMENKO,

A.; PIESKE, B. M.; POPESCU, B. A.; RØNNEVIK, P. K.; RUTTEN, F. H.; SCHWITTER, J.; SEFEROVIC, P.; STEPINSKA, J.; TRINDADE, P. T.; VOORS, A. A.; ZANNAD, F.; ZEHER, A. **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012**. European Heart Journal, v.33, n. 3, p. 1787–1847, Jul., 2012.

MADANI, A.; MORADI, M.; KARARGYRIS, A.; SYEDA-MAHMOOD, T. **Chest x-ray generation and data augmentation for cardiovascular abnormality classification**. SPIE Medical Imaging, v. 10574, n.1, Mar, 2018.

MELENOVSKY, V.; ANDERSEN, V. J.; ANDRESS, K.; REDDY, Y. N.; BORLAUG, B. A. **Lung congestion in chronic heart failure: hemodynamic, clinical, and prognostic implications**. European Journal of Heart Failure, v. 17, n. 3, p. 1161-1171, Out., 2015.

MASHIMO, S.; CHU, T. V.; KISE, K. **High-Performance Hardware Merge Sorter**. Institute of electrical and electronics engineers, v. 25, n. 2, p. 102-1012, Mar., 2017.

MATSUDO, S.; ARAUJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L. C.; BRAGGION, G. **Questionario Internacional de Atividade Fisica (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil**. Atividade física e saúde, v. 6, n.1, p. 5-19, maio, 2011.

PEREIRA, C. A. C.; VIEGAS, C. A. A.; ALVES, R. **Capacidade de difusão do monóxido de carbono**. Journal de Pneumology, v. 28, n. 3, p. 122-139, Out., 2002.

MENDONÇA, G. V.; PEREIRA, F. D.; FERNHALL, B. **Effects of cigarette smoking on cardiac autonomic function during dynamic exercise**. Journal of Sports Sciences, v. 29, p. 879–886, Jun, 2011.

MOCELIN, H.; BUENO, G.; IRION, K.; MARCHIORI, E.; SARRIA, E.; WATTE, G.; HOCHHEGGER. **CT densitovolumetry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 39, n. 6, p. 701-710, Dez., 2013.

MULLER, P. T.; BARBOSA, G. W.; O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A. **Cardiopulmonary and Muscular Interactions: Potential Implications for Exercise (In)tolerance in Symptomatic Smokers Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Frontiers in Physiology*, v. 10, n. 859, Jul., 2019.

MULLER, P. T.; UTIDA, K. A. M.; AUGUSTO, T. R. L.; SPREAFICO, M. V. P.; MUSTAFA, R. C.; XAVIER, A. W.; SARAIVA, E. F. **Left ventricular diastolic dysfunction and exerctional ventilator inefficiency in CPOD.** *Respiratory Medicine*, v. 145, n. 1, p. 101-109, Dez., 2018.

MULLER, P. T.; ORRO, G. G.; BARBOSA, G. W.; SARAIVA, E. **A new ventilatory efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD smokers.** *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 289, n. 1, Abr., 2021.

MULLER, P. T.; SARAIVA, E. F. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. **Clinical Physiology and Functional Imaging.** v. 41, n. 1, p. 103-109, Jan, 2021.

NAYOR, M., XANTHAKIS, V.; TANGUAY, V.; BLODGETT, J. B.; SHAH, R. V.; SCHOENIKE, M.; BARBARO, J.; FARRELL, R.; MALHOTRA, R.; HOUSTIS, N. E.; VELAGALETI, R. S.; MOORE, S. A.; BAGGISH, A. L.; O'CONNOR, J. T.; HO, J. E.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; LEWIS, G. D. **Clinical and Hemodynamic Associations and Prognostic Implications of Ventilatory Efficiency in Patients With Preserved Left Ventricular Systolic Function.** *Circulation: Heart Failure*, v. 13, n. 5, Maio, 2020.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C. **Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor).** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 32, n. 6, p. 729-737, Jan., 1999.

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; MULLER, P. T.; ELBEHAIRY, A. F.; ROCHA, A.; PALANGE, P.; O'DONNELL, D. E. **Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea**

in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *AnnalsATS*, v. 14, n. 1, p. 22-29, Jul., 2017.

NEDER, J. A.; NERY, L. E.; PERES C.; WHIPP, B. J. **Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometric in males and females aged 20 to 80.** *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, v. 164, n. 8, p. 1481-1486, Out, 2001.

NEDER, J. A.; NERY, L. E. **Teste de Exercício Cardiopulmonar. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar.** *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* *Jornal de Pneumologia*, v. 3, n. 28, p. 166- 202, Out., 2002.

NGUYEN-THU, H.; OHYAMA, Y.; TAKETOMI-TAKAHASHI, A.; NGUYEN-CONG, T.; SUMIYOSHI, H.; NAKAMURA, T.; KURABAYASHI, M.; TSUSHIMA, Y. **Pulmonary Artery Diameter (PAD) and the Pulmonary Artery to Aorta Ratio (PAD/AAD) as Assessed by Noncontrast Cardiac CT: The Association with Left ventricular (LV) Remodeling and the LV Function.** *Internal Medicine*, v. 21, n.3, Nov., 2021.

NOGUEIRA, L.; TRISKO, B. M.; LIMA-ROSA, F. L.; JACKSON, J.; LUND-PALAU, H.; YAMAGUCHI, M. **Cigarette smoke directly impairs skeletal muscle function through capillary regression and altered myofibre calcium kinetics in mice.** *Journal Physiology*. v. 596, p. 2901–2916, Jun., 2018.

OOSTVEEN, E.; MACLEOD, D.; LORINO, H.; FARRE, R.; HANTOS, Z.; DESAGER, D.; MARCHAL, F. **The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.** *European Respiratory Journal*, v. 22, p. 1026-1041, Ago., 2003.

PAPATHANASIOU, G.; GEORGAKOPOULOS, D.; GEORGOUDIS, G.; SPYROPOULOS, P.; PERREA, D.; EVANGELOU, A. **Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults.** *European Journal of Cardiovascular*, v. 14, p. 646–652. Out., 2007.

PEREIRA, C. A. C. **Espirometria.** *Journal of Pneumology*, v. 28, n. 3, p. 10-22, Out., 2002.

PEREIRA, C. A. C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. **Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos da raça branca.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 4, p. 397-406, Out., 2007.

PIEPOLI, M. F.; GUAZZI, M.; BORIANI, G.; CICOIRA, M.; CORRA, U.; LIBERA, L. D.; EMDIN, M.; MELE, D.; PASSINO, C.; VESCOVO, G.; VIGORITO, C.; VILLANI, G. Q.; AGOSTONI, P. **Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies.** *European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, v.17, n.6, p.637-642, Dez., 2010.

PINTO, M.; BARDACH, A.; PALACIOS, A.; BIZ, A.; ALCARAZ, A.; RODRIGUEZ, B.; AUGUSTOVSKI, F.; PICHON-RIVIERE, A. **Burden of smoking in Brazil and potential benefit of increasing taxes on cigarettes for the economy and for reducing morbidity and mortality.** *Reports in public health*, v. 35, n. 8, Jan., 2019.

REGAN, E. A.; LYNCH, D. A.; CURRAN-EVERETT, D.; CURTIS, J. L.; AUSTIN, J. H. M.; GRENIER, P. A.; KAUCZOR, H-U.; BAILEY, W. C.; DEMEO, D. L.; CASABURI, R. H.; FRIEDMAN, P.; BEEK, E. J. R. V.; HOKANSON, J. E.; BOWLER, R. P.; BEATY, T. H.; WASHKO, G. R.; HAN, M. K.; KIM, V.; KIM, S. S.; YAGIHASHI, K.; WASHINGTON, L.; MCEVOY, C. E.; TANNER, C.; MANNINO, D. M.; MAKE, B. J.; SILVERMAN, E. K.; CRAPO, J. D. **Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry.** *JAMA International Medicine*, v. 175, n. 9, p. 1539–1549, Set., 2015.

RENNARD, S. I.; DRUMMON, M. B. **Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention.** *The Lancet*, v. 385, n. 1, p. 1778-1788, Maio, 2015.

RIZZI, M.; TARSIA P.; SPINA, T. L.; CRISTIANO, A.; FRASSANITO, F.; MACALUSO, C.; AIROLDI, A.; VANNI, S., LEGNANI, D. **A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers.** *Respiratory, Physiology & Neurobiology*, v. 231, n. 1, Fev., 2016.

ROCHA, A.; ARBEX, F. F.; SPERANDIO, P. A.; SOUZA, A.; BIAZZIM, L.; MANCUSO, F.; BERTON, D. C.; HOCHHEGGER, B.; ALENCAR, M. C. N.; NERY, L. E.; O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A. **Excess ventilation in CPOD-heart failure overlap: implications for dyspnea and exercise intolerance.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 196, n. 10, p. 1264-1274, Jun., 2017.

RODRIGUEZ-ROISIN, R.; HAN, M.; VESTBO, J.; WOODRUFF, P.; MARTINEZ, F. **Chronic Respiratory Symptoms with Normal Spirometry: A Reliable Clinical Entity?** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 195, n. 1, p. 17-22, Jan., 2017.

ROHDE, L. E. P. MONTERA, M. W.; BOCCHI, E. A.; CLAUSELL, N. O.; ALBUQUERQUE, D. C.; RASSI, S.; COLAFRANCESCHI, A. S.; JUNIOR, A. F. F.; FERRAZ, A. S.; BIOLO, A.; BARRETTO, A. C. P.; RIBEIRO, A. L. P.; POLANCZYK, C. A.; GUALANDRO, D. M.; ALMEIDA, D. R.; SILVA, E. R. R.; FIGUEIREDO, E. L.; MESQUITA, E. T.; MARCONDES-BRAGA, F. G.; CRUZ, F. D.; RAMIRES, F. J. A.; ATIK, F. A.; BACAL, F.; SOUZA, G. E. C.; JUNIOR, G. L. G. A.; RIBEIRO, G. C. A.; JUNIOR, H. V.; VIEIRA, J. L.; NETO, J. D. S.; NETO, J. M. R.; NETO, J. A. F.; MOURA, L. A. Z.; GOLDRAICH, L. A.; BECK-DA-SILVA, L.; DANZMANN, L. C.; CANESIN, M. F.; BITTENCOURT, M. F.; GARCIA, M. I.; BONATTO, M. G.; SIMÕES, M. V.; MOREIRA, M. C. V.; SILVA, M. M. F.; JUNIOR, M. T. O.; SILVESTRE, O. M.; SCHWARTZMANN, P. V.; BESTETTI, R. B.; ROCHA, R. M.; SIMÕES, R.; PEREIRA, S. B.; MANGINI, S.; ALVES, S. M. M.; FERREIRA, S. M. A.; ISSA, V. S.; BARZILAI, V. S.; MARTINS, W. A. **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 111, n. 3, p. 436-539, Maio, 2018.

SADAKA, A. S.; FAISAL, A.; KHALIL, Y. M.; MOURAD, S. M.; ZIDAN, M. H.; POLKEY, M. I.; HOPKINSON, N. S. **Reduced skeletal muscle endurance and ventilator efficiency during exercise in adult smokers without airflow obstruction.** Journal Applied Physiology, v. 130, p. 976-986, Jan., 2021.

SAKHATSKYY, P.; MIRANDA, G. A. G.; NEWTON, J.; LEE, C. G.; CHOUDHARY, G.; VANG, A.; ROUNDS, S.; LU, Q. **Cigarette smoke-induced lung endothelial**

apoptosis and emphysema is associated with impairment of FAK and eIF2 α . *Microvascular Research*, v. 94, n.1, p. 80-89, Jul., 2014.

SALVI, S. **Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system.** *Breathe*, v. 11, n. 1. p. 57-66, Mar., 2015.

SARUYA, S.; YAMASHIRO, T.; MATSUOKA, S.; MATSUSHITA, S.; YAGIHASHI, K.; NAKAJIMA, Y. **Decrease in Small Pulmonary Vessels on Chest Computed Tomography in Light Smokers Without COPD: An Early Change, but Correlated with Smoking Index.** *Lung*, v. 195, n. 2, p. 179-184, Abr., 2017.

SHIMIZU, K.; TSUJINO, I.; SATO, O. T.; SUGIMOTO, A.; NAKAYA, T.; WATANABE, T.; OHIRA, H.; ITO, Y. M.; NISHIMURA, M. **Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension.** *European Journal Radiology*, v. 96, n. 8, p. 31-38, Nov., 2017.

SMITH, J. R.; OLSON, T. P. **Ventilatory Constraints Influence Physiologic Dead Space in Heart Failure.** *Experimental Physiology*, v 104, n. 1, p. 70-80, Jan., 2019a.

SMITH, J. R.; OLSON, T. P. **Reply to Barbosa and Müller.** *Experimental Physiology*, v 104, n. 1, p. 777-778, Fev., 2019b.

SON, Y. J.; LEE, H. J. **Association between persistent smoking after a diagnosis of heart failure and adverse health outcomes: A systematic review and meta-analysis.** *European Publishing*, v. 18, n. 5, Jan., 2020.

SOUMAGNE, T.; LAVENEZIANA, P.; VEIL-PICARD, M.; GUILLIEN, A.; CLAUDÉ, F.; PUYRAVEAU, M.; ANNESI-MAESANO, I.; ROCHE, N.; DALPHIN, J. C.; DEGANO, B. **Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise.** *British Medical Journal*, v. 17, p. 804-811, Abr., 2016.

TELLO, A.; MARÍN, F., ROLDÁN, V.; LORENZO, S.; MOLTÓ, J. M.; SOGORB, F. **Influence of smoking habit on cardiac functional capacity and diastolic function in healthy people.** International Journal of Cardiology, v. 98, p. 517–518, Feb., 2005.

TZANI, P.; AIELLO, M.; COLELLA, M.; VERURI, A.; MARANGIO, E.; OLIVIERI, D.; CHETTA, A. **Lung diffusion capacity can predict maximal exercise in apparently healthy heavy smokers.** Journal of Sports Science and Medicine, v. 7, n. 2, p. 229-234, Mar., 2008.

UEJIMA, I.; MATSUOKA, S.; YAMASHIRO, T.; YAGIHASHI, K.; KURIHARA, Y.; NAKAJAMA, Y.; **Quantitative computed tomographic measurement of a cross-sectional area of a small pulmonary vessel in nonsmokers without airflow limitation.** Japanese Journal of Radiology, v. 29, n. 18, p. 251-255, Maio, 2011.

UKENA, C.; MAHFOUD, F.; KINDERMANN, M.; KINDERMANN, I.; BALS, R.; VOORS, A. A.; VELDHUISEN, D. J. V.; BÖHM, M. **The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as ‘common soil’ of heart and lung disease.** International Journal of Cardiology, v. 145, n. 12, p. 172-176, Jun., 2010.

VESTBO, J.; HURD, S. S.; AGUSTI, A. G.; JONES, P. W.; VOGELMEIER, C.; ANZUETO, A. ; BARNES, P. J.; FABBRI, L. M.; MARTINEZ, F. J.; NISHIMURA, M.; STOCKLEY, R. A.; SIN, D. D.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 183, n. 4, p. 347-365, Feb., 2013.

WOODS, P. R.; OLSON, T. P.; FRANTZ, R. P.; JOHNSON, B. D. **Causes of Breathing Inefficiency During Exercise in Heart Failure.** Journal of Cardiac Failure, v. 16, n. 10, p. 835-843, Out., 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on noncommunicable diseases.** Jul., 2014.

WOODRUFF, P. G.; BARR, R. G.; BLEECKER, E.; CHRISTENSON, S. A.; COUPER, D.; CURTIS, J. L.; GOUSKOVA, N. A.; HANSEL, N. N.; HOFFMAN, E. A.; KANNER, R. E.; KLEERUP, E.; LAZARUS, S. C.; MARTINEZ, F. J.; WÜST, R. C.; MORSE, C.

I.; DE HAAN, A.; RITTWEGER, J.; JONES, D. A.; DEGENS, H. **Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function.** European Journal Applied Physiology, v. 374, n. 19, p. 1811-1821, Jun., 2016.

WÜST, R. C.; MORSE, C. I.; DE HAAN, A.; RITTWEGER, J.; JONES, D. A.; DEGENS, H. **Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history.** European Journal Applied Physiology, v. 104, n. 1, p. 103–110, Set., 2008.

YASSER ALLAM, Y.; RIESE, J. S. F.; GREINER-PERTH. **Computer tomography assessment of pedicle screw placement in thoracic spine: comparison between free hand and a generic 3D-based navigation techniques.** European Spine Journal, v. 22, n.1, p. 648–653, Set., 2013.

YOSHIDA, T.; TUDER, R. M.; **Pathobiology of Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** Physiological Reviews, v. 87, n. 1, p. 1047-1082, Jul., 2007.

ANEXO A– Protocolo de aceite do comitê de ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO TABAGISMO NA INEFICIÊNCIA VENTILATÓRIA DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CAPACIDADE DE DIFUSÃO REDUZIDA

Pesquisador: Gisele Walter da Silva Barbosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75895617.5.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.355.566

Apresentação do Projeto:

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica sistêmica complexa com disfunção cardíaca sistólica ou diastólica e suprimento sanguíneo inadequado para a demanda metabólica tissular. O diagnóstico da IC é baseado na presença de sintomas, exames laboratoriais e clínicos. Por se tratar de uma doença de caráter sistêmico, sabe-se que a IC compromete além do sistema cardiovascular, os sistemas musculoesquelético e pulmonar. Estas alterações contribuem para intolerância ao exercício, sensação intensa de dispnéia e ineficiência ventilatória durante o exercício. A ineficiência ventilatória também pode ser causada pelo tabagismo e é o aumento desproporcional do volume minuto expirado (VE) para a produção metabólica e liberação de dióxido de carbono (VCO₂) durante o exercício, ou seja, o aumento anormal do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono (VE/VCO₂). A compreensão da função pulmonar e da condição cardiorrespiratória de portadores de IC tabagistas é importante para a detecção precoce de sinais e sintomas que possam indicar uma degradação da função pulmonar e da capacidade para o exercício. Nesta perspectiva o presente tem o objetivo de avaliar os efeitos do tabagismo na ineficiência ventilatória de pacientes com insuficiência cardíaca e capacidade de difusão reduzida. Os pacientes serão recrutados no ambulatório de cardiologia e pneumologia do Hospital Universitário, estes deverão ter diagnóstico de IC com Fração de Ejeção (FE) <50% e que não possuam diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Na primeira visita serão coletados dados de anamnese, exame físico e espirometria, oscilometria de impulso, medida dos

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 2.355.566

volumes pulmonares por lavagem do nitrogênio (Multiple-Breath Nitrogen Washout - MBNW), teste de difusão pelo monóxido de carbono (Dco) e os questionários de qualidade de vida e de atividade física. Serão realizados, também, exames de tomografia computadorizada e ecocardiograma. Na segunda visita será realizado o Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental (TECP) com medidas de capacidade inspiratória (CI). Todos os exames serão de forma a assegurar a estabilidade e todas as condições físicas dos indivíduos. Com esta proposta, daremos continuidade e aprofundamento nos conhecimentos relacionados com o tabagismo e a ineficiência respiratória no exercício, buscando compreender o quanto o tabagismo pode prejudicar o indivíduo já acometido por IC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

-Avaliar os efeitos do tabagismo na ineficiência ventilatória de pacientes com insuficiência cardíaca e capacidade de difusão reduzida.

Objetivo Secundário:

-Comparar um grupo de indivíduos portadores de IC que nunca fumaram com outro grupo de indivíduos com IC formalmente tabagistas/ex-tabagistas associados a DCO abaixo do limite inferior da normalidade(LIN).

-Serão estudadas as diferenças quanto à resistência das vias aéreas, volumes e capacidades pulmonares, presença de hiperinsuflação pulmonar em repouso e durante o exercício, nível de atividade física e qualidade de vida.

-Avaliar os efeitos da DCO reduzida sobre parâmetros do exercício cicloergométrico incremental em indivíduos com IC e tabagista/extabagistas.

-Comparar diferentes índices de eficiência ventilatória com a capacidade de difusão e capacidade aeróbia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os exames aplicados nesta pesquisa envolvem certos riscos e eventos que são próprios de sua aplicação. No exame de espirometria faz-se o uso do medicamento broncodilatador chamado salbutamol 400 mcg spray. Este medicamento é inalado e apresenta como possíveis efeitos adversos a taquicardia, tremores e dor de cabeça. Para tanto, os indivíduos serão acompanhados e monitorados quantos a estes possíveis sintomas e caso venham a apresentá-los receberão o apropriado atendimento médico. Os gases utilizados nos testes de Difusão por Respiração Única do Monóxido de Carbono e Medida dos Volumes Pulmonares por Lavagem do Nitrogênio, o monóxido de carbono e o oxigênio respectivamente, podem ser tóxicos, porém apenas em

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 2.355.566

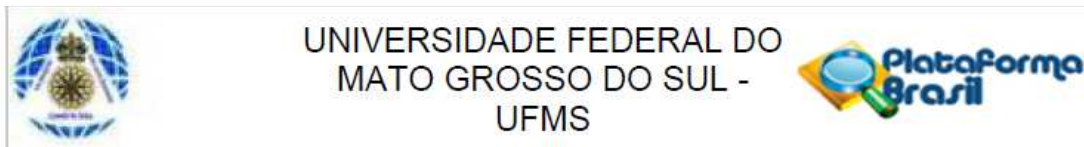
concentrações muito acima daqueles utilizados para realização dos testes. Para evitar intoxicações, o exames serão realizados conforme diretrizes e orientações científicas e técnicas, os aparelhos serão calibrados periodicamente e serão acompanhados por médico experiente. O teste de esforço cardiovascular pode incorrer em risco característicos de sua aplicação. Por requerer esforço físico máximo, o indivíduo submetido ao teste pode apresentar alterações como taquicardia, falta de ar ou em casos extremos até mesmo arritmias graves ou parada cardiorespiratória, sendo esse evento muito difícil de ocorrer (0,01% dos casos em estudos ergométricos). Os testes serão interrompidos em qualquer situação em que houver risco para a saúde, como falta de ar excessiva e aumento da pressão arterial sistólica acima de 240 mmHg, como é recomendado nos exames de rotina de esforço em pneumologia e cardiologia. Em caso de qualquer problema que possa ocorrer, o setor dispõe de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência, como um sistema completo de reanimação na sala de exame (com todos os recursos de reanimação de casos mais graves). Em caso de necessitar internamento, numa eventualidade de emergência, o hospital universitário dispõe de pronto socorro a menos de 50 metros, com maqueiros de transporte e remoção adequados para o atendimento.

Benefícios: Entre os benefícios diretos para os participantes do estudo está a possibilidade de realizar testes para verificar a capacidade pulmonar e cardíaca em repouso e durante o teste de esforço físico. Todos os participantes terão acesso ao resultados dos exames e caso venham apresentar alguma alteração importante, serão informados e encaminhados para atendimento adequado. Outro benefício é o acesso a informações e orientações, para aqueles que possuem o hábito de fumar, quanto aos riscos, malefícios e formas de interromper o hábito. Todos os participantes receberão esclarecimentos e informações quanto sua condição e saúde, resultados de exames e orientações de promoção da saúde. Como benefício de caráter ampliado tem-se a produção de conhecimento na área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa tem elevada relevância no campo da avaliação dos efeitos do tabagismo na ineficiência ventilatória de pacientes com insuficiência cardíaca e capacidade de difusão reduzida. Sabendo-se que indivíduos com Insuficiência Cardíaca apresentam aumento do espaço morto fisiológico devido desequilíbrio da relação ventilação/perfusão, e, conseqüentemente, menor eficiência ventilatória durante o exercício, o estudo possibilita o estudo sobre a associação da insuficiência cardíaca, com reduzida capacidade de difusão pelo monóxido de carbono e o tabagismo, e causas de impactos aditivos e negativos importantes na eficiência ventilatória e na capacidade para o exercício.

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



Continuação do Parecer: 2.355.566

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto contém todos os documentos obrigatórios e informações adequadas e necessárias para sua aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando os documentos postados e analisados, manifestamos parecer favorável a aprovação do projeto de pesquisa por esse Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	05/10/2017 21:53:47		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso.docx	05/10/2017 21:53:38	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Outros	SF36.pdf	05/10/2017 21:36:42	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Outros	IPAQ.pdf	05/10/2017 21:36:33	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/10/2017 21:29:21	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_961037.pdf	17/08/2017 11:16:22		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/08/2017 11:15:04	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_3.pdf	17/08/2017 11:11:31	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_2.pdf	17/08/2017 11:10:52	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_1.pdf	17/08/2017 11:09:06	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Material_Biologico.pdf	17/08/2017 11:07:14	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Gisele_Barbosa.docx	17/08/2017 10:05:49	Gisele Walter da Silva Barbosa	Aceito

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 2.355.566

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 29 de Outubro de 2017

Assinado por:
SERGIO FELIX PINTO
(Coordenador)

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: bioetica@propp.ufms.br

APÊNDICE A – NOVAS VARIÁVEIS DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA

O conceito estrutural de eficiência ventilatória ($\eta V'_E$) relaciona a ventilação-minuto (V'_E) e a produção de dióxido de carbono ($V'CO_2$) e resume a capacidade do sistema respiratório de aumentar a V'_E diante do acréscimo de carga e consequente aumento de $V'CO_2$ (WHIPP *et al.*, 1982; RAMOS *et al.*, 2013). Durante o exercício gradual, a $\eta V'_E$ não é constante e varia conforme a intensidade do exercício (NEDER *et al.*, 2020). No exercício moderado, essa relação ocorre de forma linear, por causa do aumento proporcional da V'_E em relação ao $V'CO_2$. Após o ponto de compensação respiratória (PCR), ocorre um aumento dessa relação de forma curvilínea (RAMOS *et al.*, 2013). Já em altas intensidades de exercício, a relação se torna novamente linear, sendo que é nessa fase que ocorre a correspondência máxima entre ventilação e perfusão, graças ao recrutamento ventilatório e circulatório pulmonar máximo (BURTSCHER 2013; GABRIEL; ZIERATH, 2017).

Em doenças obstrutivas, como é o caso da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), existem limitações agudas nessa fase intensa de exercício, principalmente com as restrições ventilatórias (hiperinflação pulmonar, limitação ao fluxo aéreo e restrição ao aumento do volume corrente), que impõem um deslocamento para baixo da inclinação V'_E - $V'CO_2$, por conta de severas restrições ventilatórias, apesar de verdadeira deterioração da $\eta V'_E$ (ROCHA *et al.*, 2017). Desse modo, a abordagem atual para medir a eficiência ventilatória durante um teste de exercício cardiopulmonar ($V'_E/V'CO_2$ slope, $V'_E/V'CO_2$ intercepto e $V'_E/V'CO_2$ nadir) apresenta uma limitação importante, pois só considera a fase moderada do exercício para seu cálculo.

Visando transpor essa dificuldade, uma inovadora metodologia propõe a análise da eficiência ventilatória durante o exercício incremental máximo limitado por sintomas, baseada na medida do aumento do volume de CO_2 exalado por unidade de ventilação total, como marcador da “ineficiência da troca gasosa” durante a hiperpneia de esforço. Hipoteticamente esta nova abordagem independe de fatores limitantes ou de confusão, como espaço-morto alveolar, restrições mecânicas ventilatórias, hiperventilação primária ou alterações quimiorreflexas (MÜLLER; SARAIVA, 2021).

Apesar de exigir cálculos mais complexos quando comparada ao procedimento usual, essa nova abordagem mostrou-se mais sensível à deterioração progressiva da obstrução das vias aéreas, resultando em uma $\eta V'_E$ diretamente proporcional à

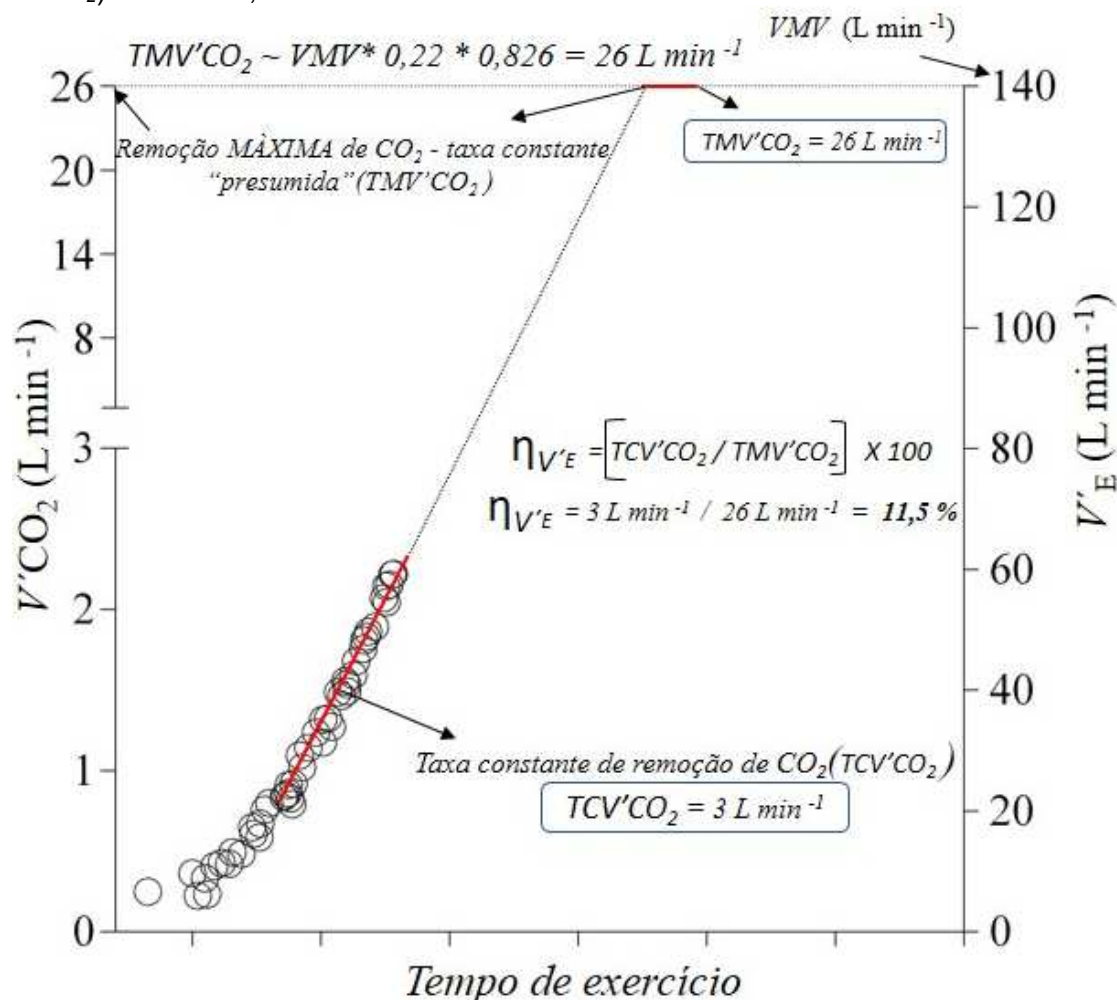
degradação da função pulmonar, quando comparada com $V'_E/V'CO_2$ slope, $V'_E/V'CO_2$ intercepto ou $V'_E/V'CO_2$ nadir (MÜLLER; SARAIVA, 2021).

Nesta nova proposta, adota-se como variável dependente (eixo y) a $V'CO_2$ e, como variável independente (eixo x), o V'_E , aplicando uma escala semi-logaritmica, o \log_{10} do V'_E . Durante essa construção *semi-log*, o *signal* $V'_E/V'CO_2$ é descrito por uma função quadrática tipo $V'CO_2 = a * V'^2_E + b * V'_E + c$, com a componente final da equação descrita por uma função linear verdadeira ($b * V'_E + c$). O coeficiente de inclinação (b) é denominado taxa constante de remoção de CO_2 ($TCV'CO_2$) (MULLER; SARAIVA, 2021). Essa inclinação descreve a taxa de remoção pulmonar de CO_2 para cada aumento de dez vezes na V'_E e é, então, comparada a um valor máximo teórico, $\eta V'_E=100\%$, em uma situação hipotética que só poderia ser obtida durante o exercício incremental se houvesse a captação completa de oxigênio pulmonar, com uma fração expirada de oxigênio (FEO_2) de “0%” e uma fração expirada de dióxido de carbono ($FE CO_2$) de 22% (MULLER; SARAIVA, 2021), em uma situação constante de [nitrogênio].

Essa situação, ainda que não seja fisiologicamente alcançável, fornece o limite superior teórico para a produção de dióxido de carbono (taxa constante máxima de remoção de CO_2 ou $TMV'CO_2$) e pode ser praticamente calculada usando a ventilação máxima voluntária (VMM) prevista, da seguinte forma: $TMV'CO_2 = VMM \text{ prevista} * 0,22 * 0,823$, sendo 0,823 o fator de conversão de BTPS para STPS, assumindo correções de temperatura ambiente e corporal (MULLER; SARAIVA, 2021).

Por fim, relaciona-se a taxa constante de remoção real de CO_2 durante o exercício incremental ($TCV'CO_2$) com a taxa constante máxima de remoção de CO_2 presumida ($TMV'CO_2$), para obter a $\eta V'_E$. Esse cálculo teria a forma $\eta V'_E = (TCV'CO_2 / TMV'CO_2) * 100$ (MULLER; SARAIVA, 2021). As Figuras 1 e 2 a seguir fornecem detalhes para a obtenção dos novos índices de eficiência ventilatória.

Figura 1. Gráfico de três eixos, exemplificando o de cálculo da eficiência ventilatória ($\eta_{V'E}$). Para melhor compreensão, a ventilação-minuto foi plotada sem escala logarítmica e colocada a direita. A linha vermelha representa a regressão linear da parte linear da função quadrática, e o coeficiente linear ou taxa constante de remoção de CO_2 real ($\text{TCV}'\text{CO}_2$) e igual a 3 L/min, neste exemplo. A VMV prevista para este exemplo e de 140 L/min e a taxa constante máxima de remoção de CO_2 "assumida" ($\text{TMV}'\text{CO}_2$) seria de 26 L/min. Deste modo, $\eta_{VE} = (\text{TCV}'\text{CO}_2 / \text{TMV}'\text{CO}_2) * 100 = 11,5\%$.

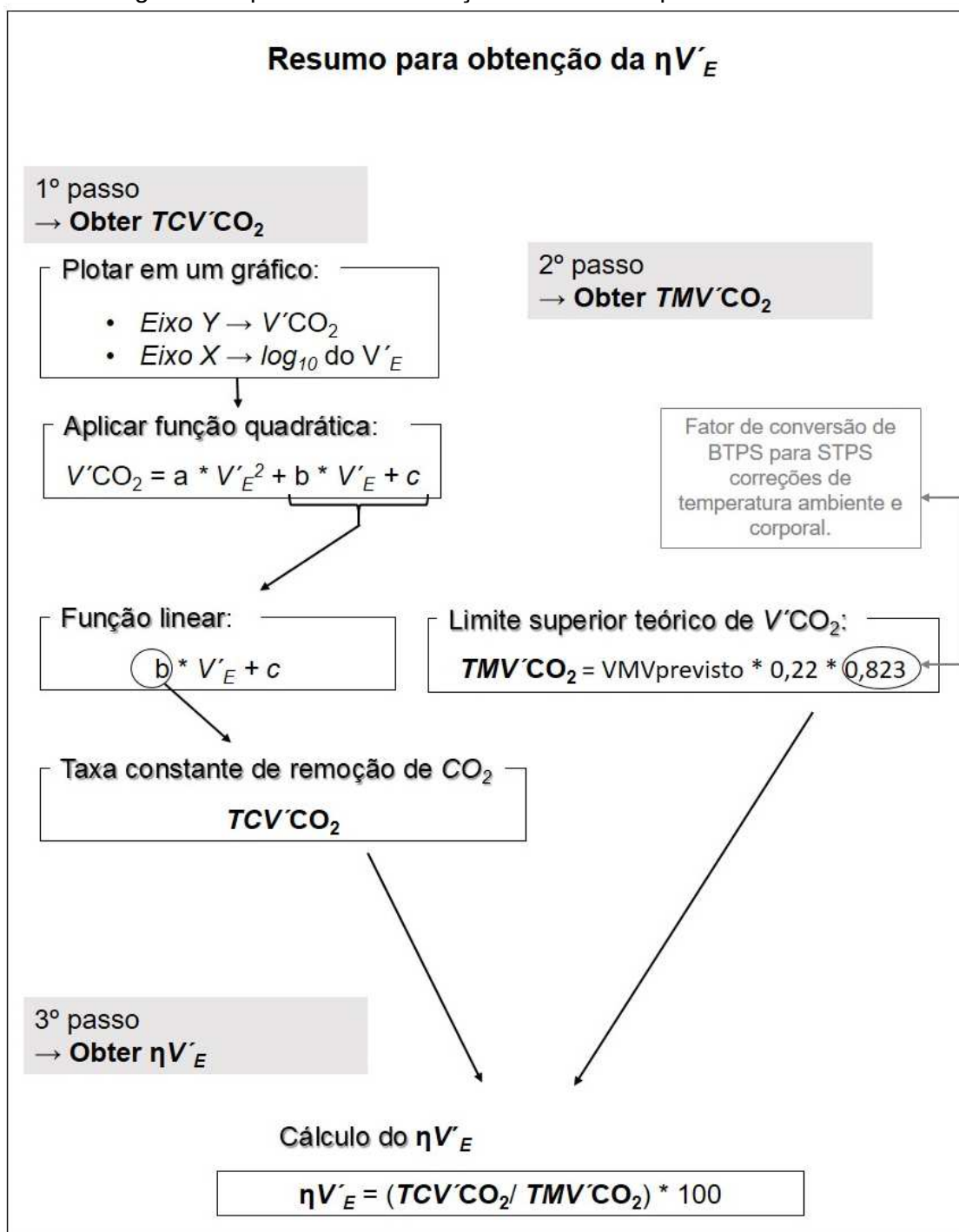


Fonte: Muller e Saraiva, 2021.

$\eta_{V'E}$: eficiência ventilatória; $\text{TCV}'\text{CO}_2$: taxa constante de remoção de CO_2 ; $\text{TMV}'\text{CO}_2$: taxa máxima de remoção de CO_2 ; VMV: ventilação máxima voluntária, $V'\text{CO}_2$: liberação de dióxido de carbono; V_E : ventilação-minuto.

Com o objetivo de viabilizar tal análise, está disponível um *software* customizado no ambiente de programação *R*® *gratuito* (<http://www.R-project.org/>), com alta confiabilidade para determinação da inclinação e disponível no GitHub como repositório.

Figura 2. Fluxograma do processo de obtenção e cálculo da $\eta V'_E$.



Fonte: A autora (2022), baseado em Muller e Saraiva (2021).

$\eta V'_E$: eficiência ventilatória; $TCV'CO_2$: taxa constante de remoção de CO_2 ; $TMV'CO_2$: taxa máxima de remoção de CO_2 ; VMV: ventilação máxima voluntária, $V'CO_2$: liberação de dióxido de carbono; V'_E : ventilação-minuto, BTPS: temperatura corporal, pressão e vapor de água saturado; STPS: temperatura, pressão e umidade ambiente.

REFERÊNCIAS

MULLER, P. T; SARAIVA, E. F. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. **Clinical Physiology and Functional Imaging**. v. 41, n. 1, p. 103-109, Jan, 2021.

WHIPP, B. J; WARD, S. A; LAMARRA, N; DAVIS, J. A; WASSERMAN, K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *Journal of Applied Physiology*. v. 52, n. 6, p. 1506-1513, Jun, 1982.

RAMOS, R. P; ALENCAR, M. C; TREPTOW, E; ARBEX, F; FERREIRA, E. M; NEDER, J. A. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulmonary Medicine*, Maio, 2013.

NEDER, J. A; DI PAOLO, M; O'DONNELL, D. E; PALANGE, P. On the complexities of measuring exercise "ventilatory efficiency" in obstructive lung diseases. *Pediatric Pulmonology*. v. 55, n. 2, p. 280-282, Nov, 2020.

GABRIEL, B. M; ZIERATH, J. R. The limits of exercise physiology: From performance to health. *Cell Metabolism*, v. 25, n. 5, p. 1000-1011, Maio, 2017

BURTSCHER, M. Exercise limitations by the oxygen delivery and utilization systems in aging and disease: Coordinated adaptation and deadaptation of the lung-heart muscle axis - a mini-review. *Gerontology*, v. 59, n. 4, p. 289-296, Nov, 2013.

ROCHA, A; ARBEX, F. F; SPERANDIO, P. A; SOUZA, A; BIAZZIM, L; MANCUSO, L; BERTON, D. C; HOCHHEGGER, B; ALENCAR, M. C. N; NERY, L. E; O'DONNELL, D. C; NEDER, J. A. Excess ventilation in chronic obstructive pulmonary disease-heart failure overlap. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. v. 196, n.10, p. 1264-1274, Jun, 2017.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pela pesquisadora fisioterapeuta Gisele Walter da Silva Barbosa e Prof. Paulo de Tarso Guerrero Muller / Hospital Universitário. A finalidade deste estudo é conhecer as condições respiratórias e do metabolismo (conjunto de reações químicas e alterações que ocorrem no corpo humano) de pessoas com insuficiência cardíaca durante o exercício e quando estão em repouso. Neste estudo serão convidadas pessoas que como você, possui a insuficiência cardíaca, podem participar pessoas que tem o hábito de fumar, que já pararam de fumar ou que nunca fumaram. Para participar da pesquisa os participantes não podem apresentar nenhuma doença respiratória ou sintomas como tosse, presença de secreção pulmonar e episódios de falta de ar.

O requisito para participar deste estudo é ter entre 30 e 75 anos, ter diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica estável por mais de dois meses, não apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica (doença diagnosticada por um teste chamado espirometria) e ser capaz de realizar exercício físico na bicicleta ergométrica. Não poderão participar as pessoas com asma ou outra doença pulmonar, diabéticos e pessoas que sejam incapazes de realizar exercícios ou os testes que farão parte da pesquisa.

Você será convidado a participar deste estudo e a realizar 7 exames. O primeiro dia será de coleta de dados com exame físico, resposta de dois questionários sobre sua qualidade de vida e atividade física, além de três testes respiratórios. O primeiro teste é a espirometria onde você irá soprar três vezes em um bucal, em seguida irá inalar um medicamento broncodilatador chamado salbutamol e irá soprar três vezes novamente. O salbutamol é um medicamento comumente utilizado neste exame, ele pode gerar efeitos adversos aceleração dos batimentos cardíacos, tremores e dor de cabeça, por isso após o exame você será acompanhado pela pesquisadora e caso seja necessário receba atendimento médico. O segundo teste será a Oscilometria de Impulso onde você irá respirar normalmente pela boca em um bocal durante 30 segundos. O terceiro é o teste de Medida dos Volumes Pulmonares por Lavagem do Nitrogênio, você irá novamente respirar por um bucal e em seguida irá soltar todo o ar dos pulmões o máximo que conseguir.

Na segunda visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), você fará o teste de Difusão pelo Monóxido de Carbono onde você irá fazer respirações profundas e sustentadas por 10 segundos, neste teste você irá inalar o Monóxido de Carbono que é uma substância que não representa risco de intoxicação, ou seja, não causará nenhum problema para a sua saúde.

Em seguida será realizado um teste em bicicleta até o limite de suas possibilidades. O exercício pode ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente você deverá ir até o máximo que puder, neste dia iremos também coletar duas amostras de sangue arterial, uma ao início e outra ao término do exercício. Você será encaminhado também para a realização da tomografia computadorizada sem contraste e exame de ecocardiograma que são exames não invasivos e realizados rotineiramente em pacientes com insuficiência cardíaca.

O teste de exercício envolve certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço. Poderá haver taquicardia (aceleração do pulso), falta de ar ou casos extremos até mesmo de parada respiratória, sendo esse evento muito difícil de ocorrer. Os testes serão interrompidos em qualquer situação em que houver risco para sua saúde, como falta de ar excessiva e aumento da pressão arterial sistólica acima de 240 mmHg, como é recomendado nos exames de rotina de esforço em pneumologia e cardiologia.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador _____ data _____

Em caso de qualquer problema que possa ocorrer o setor dispõe de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência, como uma mesa de socorro (com todos os recursos de reanimação de casos mais graves). Em caso de necessitar internamento, numa eventualidade de emergência, o hospital universitário dispõe de pronto socorro a menos de 50 metros, com maqueiros de transporte e remoção adequados para seu atendimento e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o hospital universitário.

Informamos que os testes, exames e procedimentos adotados serão realizados obedecendo às normas e protocolos de segurança necessários. Além disso, profissionais os que estarão te acompanhando em todos os procedimentos são capacitados e estarão prontos dar suporte e esclarecer qualquer dúvida.

Entre os benefícios de participar deste estudo, está a possibilidade de realizar testes para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias e se seu pulmão reage bem ou mal durante o esforço. Além disso, poderá conhecer sua capacidade de exercício em bicicleta, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. Você será notificado dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame. Você receberá informações e orientações que poderão auxiliá-lo a abandonar o vício pelo cigarro, caso seja tabagista. Haverá sigilo nos dados coletados do estudo e somente os pesquisadores poderão acessar seus resultados, sendo que seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Você será comunicado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa. Você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Gisele Walter da Silva Barbosa /fisioterapeuta, telefone celular (067) 99907-6499 ou Paulo de Tarso Guerrero Muller /médico, telefone celular (067) 99291-0441. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (067) 33457187. Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito, mesmo se for excluído por não alcançar alguma meta do estudo. Se você desistir do estudo, poderá receber orientação ampla sobre onde tratar sua doença e possíveis medicamentos para a mesma além daquelas que você já usa. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador _____ data _____

APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS

EFEITOS ADITIVOS DO TABAGISMO NA INEFICIÊNCIA VENTILATÓRIA DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CAPACIDADE DE DIFUSÃO REDUZIDA

Protocolo de pesquisa de Doutorado - Gisele Barbosa										
Nome:		DN: / /		Idade:		Sexo:				
Telefone:		Relação (filho, cônjuge, amigo)		Peso: Kg		Altura: cm				
Nome "Contato":		Maiores/Ano:		(n° de cigarros dia/20) x n° de anos que fuma)						
Telefone "Contato":										
COMORBIDADES				CHECKLIST				TABAGISTA		
Seqüela de Tuberculose	sim () não ()	Está em tratamento regular da IC?	sim () não ()	sim () nunca! ()		ex-tabagista () Tempo s/ fumar ()		MEDICAMENTOS / OBS		
Seqüela de PB miose	sim () não ()	Instabilidade da IC há 4 semanas?	sim () não ()							
Asma Confirmada	sim () não ()	Eúnia Indígena	sim () não ()							
Bronquite	sim () não ()	Idade 30 ≤ x ≤ 75	sim () não ()							
DPOC	sim () não ()	Tem algum exame médico em casa (RX)	sim () não ()							
Doença da tireóide	sim () não ()	Tem condições físicas e cognitivas para realizar os exames necessários?	sim () não ()							
Diabetes Mellitus	sim () não ()	Pedido de TOMOGRAFIA	sim () não ()							
HAS Grave	sim () não ()	Pedido de RADIOGRAFIA	sim () não ()							
Hipertensão Pulmonar	sim () não ()	Pedido de EXAME DE SANGUE	sim () não ()							
Doença Reumática	sim () não ()	Pedido do ECOCARDIOGRAMA	sim () não ()							
Doença Isquêmica Periférica	sim () não ()	QUESTIONÁRIOS				Medida de Volume Pulmonar				
		TCLE	sim () não ()	1ª Visita - Data: / / Temp.: °C UR: %						
		SF-36	sim () não ()							
		IPAQ	sim () não ()							
Espirimetria				Oscilometria				Variação <10%		
	PRÉ	% Prev.	PÓS	% Prev.	Pré	Pós	1ª medida 2ª medida 3ª medida			
VEF1/CVF										
VEF1										
CVF										
ECCOCARDIOGRAMA		Fração de ejeção do VE		%		1ª medida 2ª medida				
TOMOGRAFIA		Tem enfsema?		sim () não ()						

*Fechar o bucal

2ª Visita - Data: / / Temp.: Cº UR: %

Rx tórax

Quadrantes pulmonares	
Pulmão D	Pulmão E

Quantificação da congestão pulmonar	Somar e dividir pelo número de quadrantes
0 Normal	Pulmão seco ≤ 0.5
1 Neblina perilar/ peribronquial, linhas septais	Pulmão úmido > 0.5
2 Leve incremento da densidade confluyente localizada	
3 Incremento intenso da densidade confluyente	

Difusão por respiração única de monóxido de carbono		T. EXERCÍCIO	
1ª medida		VO2 pico	
2ª medida		Carga pico	
Variação < 10%		θ VO2	
		θ Carga	
		θ Vo2 %	

1ª TECP			
Resp. / MMII			
Basal	Borg /	SAO2	% PA
2 min	Borg /	SAO2	% PA
4 min	Borg /	SAO2	% PA
8 min	Borg /	SAO2	% PA
8 min	Borg /	SAO2	% PA
10 min	Borg /	SAO2	% PA
12 min	Borg /	SAO2	% PA
14min	Borg /	SAO2	% PA
PICO	Borg /	SAO2	% PA

Índice Tornozelo-braquial	
PAS TD	PAS TE
PAS BD	PAS BE
Interpretação	
>1,3 - Não compressível	
0,91-1,29 Normal	
0,71-0,90 DAOP leve	
0,41-0,70 DAOP moderada	
0-0,4 - DAOP grave	

Treinamento		T. exercício
Tempo	Borg	PA
2 min		
4 min		
6 min		
8 min		
10min		
12 min		
		Carga

APÊNDICE D – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

1. Non-COPD smokers: The occult face behind exercise physiology in heart failure, 2019.
2. Reply to Barbosa and Müller, 2019.
3. Cardiopulmonary and Muscular Interactions: Potential Implications for Exercise (In)tolerance in Symptomatic Smokers Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019.
4. A new ventilatory efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD smokers, 2021.
5. Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise Performance in Systolic Heart Failure, 2022 (ACEITO PARA PUBLICAÇÃO).
6. Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: A New Comprehensive Approach (ENVIADO PARA ACEITE).

Non-COPD smokers: The occult face behind exercise physiology in heart failure

Smith and Olson (2019) recently addressed a mechanism of commonly overlooked exercise respiratory physiology: Ventilatory constraints in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), outside of an associated context of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The authors showed subtle changes that contribute to deterioration in dead space ventilation during constant work-rate cycle ergometry, matched for minute ventilation (\dot{V}_E) when compared with healthy control subjects, in a very elegant and well-written paper. However, they assume an intriguing and unexpected bias in this study with a small sample size, related to the presence of ~50% of smokers in the HFrEF group (four out of eight, assuming the excluded subject was a non-smoker). The 11 ± 3 pack-years (the number of packs of cigarettes smoked per day, multiplied by years of consumption) intensity of smoking could cover up more severe pulmonary disease, because it was recently shown that smoking duration alone is more important to estimate chronic parenchymal pulmonary disease compared with pack-years (Bhatt et al., 2018). Non-COPD smokers can develop ventilatory constraints, gas trapping, dynamic hyperinflation (DH) and increased ventilatory inefficiency (Neder et al., 2017) besides dead-space augmentation (Gläser et al., 2013). In a small sample such as this, ~50% of smokers could well lead to very heterogeneous responses, partly explaining the strongly significant calculated expiratory reserve volume (ERV, as a percentage of predicted Forced Vital Capacity) and inspiratory capacity (IC, as a percentage of predicted) correlations with alveolar volume or dead-space fraction of tidal volume, caused by a statistical 'effect of the extremes', supposing a worse superimposed detrimental effect of tobacco-associated small airway disease. In this way, would the significant difference regarding forced expiratory flow (FEF 25, 50 and 75%) between the groups be related to heart failure alone or in combination with smoking effects? The authors could consider reviewing their dead-space fraction of tidal volume in light of the reference value calculation adjustments previously suggested for non-COPD smokers (Gläser et al., 2013).

There is currently an urgent call for more knowledge about the physiological effects of pulmonary microvascular, emphysematous and small airways disease in non-COPD smokers superimposed with HFrEF. Smith and Olson (2019), despite being pioneering in pointing out evident ventilatory constraints associated with HFrEF, leave out important caveats, such as the influence of the ventilatory threshold (VT) on the measure of ventilatory efficiency. We can assume, with great possibility, that the majority of the HFrEF group subjects did reach the VT early (at constant work rate adjusted to 60% maximal incremental test workload), unlike the younger control

healthy group (depending also on the baseline fitness, not described by the authors). Sub- or supra-VT exercise intensity comparisons might impact ventilatory efficiency, gas exchange and ventilatory constraint calculations (including tidal volume), even at similar final minute ventilation, on the dependence of the \dot{V}_E /carbon dioxide output (\dot{V}_{CO_2}) slope up-shifting, once the VT is attained. Unfortunately, the authors do not describe whether the \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope was calculated from the beginning of exercise to the ventilatory compensation point or up to peak exercise.

We largely agree with the authors that expiratory flow limitation is not an absolutely predictive variable to detect DH, especially when involving small-magnitude DH, as in this case. It should be considered, however, that tachypnoea or faster respiratory frequency (as in the HFrEF group) *per se* could drift the respiratory volumes towards a higher end-expiratory lung volume without intrinsic expiratory flow limitation, decreasing inspiratory capacity, as previously observed in healthy people with metronome-paced tachypnoea-induced DH (Cooper et al., 2014). Thus, more studies are necessary, with more extended lung function tests, including body plethysmography, resistive and elastic records of work of breathing and small airway studies during the exercise, in order to elucidate the impact of smoking on HFrEF exercise physiology and help understand recently published data supporting increased mortality through the association of HFrEF and smoking.

COMPETING INTERESTS

None declared.

ORCID

Paulo de Tarso Müller  <https://orcid.org/0000-0002-7724-245X>

Gisele Walter Barbosa

Paulo de Tarso Müller 

Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Maria A. Pedrossian University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

Correspondence

P. T. Müller, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP: 79080-090, Campo Grande, Brazil.

Email: paulo.muller@ufms.br

REFERENCES

- Bhatt, S. P., Kim, Y. I., Harrington, K. F., Hokanson, J. E., Lutz, S. M., Cho, M. H., ... Bailey, W.C. (2018). Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*, *73*, 414–421.
- Cooper, C. B., Calligaro, G. L., Quinn, M. M., Eshaghian, P., Coskun, F., Abrazado, M., ... Raine, R. I. (2014). Determinants of dynamic hyperinflation during metronome-paced tachypnea in COPD and normal subjects. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *190*, 76–80.
- Gläser, S., Ittermann, T., Koch, B., Schäper, C., Felix, S. B., Völzke, H., ... Hansen, J. E. (2013). Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. *Respiratory Medicine*, *107*, 919–926.
- Neder, J. A., Berton, D. C., Müller, P. T., Elbehairy, A. F., Rocha, A., Palange, P., & O'Donnell, D. (2017). Ventilatory inefficiency and exertional dyspnea in early chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, *14*(Suppl. 1), S22–S29.
- Smith, J. R., & Olson, T. P. (2019). Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Experimental Physiology*, *104*, 70–80.

RESPONSE TO LETTER

Reply to Barbosa and Müller

We appreciate the comments put forth by Barbosa and Müller (2019) regarding our recently accepted manuscript (Smith & Olson, 2019). Our major findings were as follows: (i) physiological dead space was elevated and alveolar volume was lower in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) compared with healthy control (CTL) participants during submaximal exercise at a similar ventilation; and (ii) the elevated physiological dead space was significantly associated with ventilatory constraints in the HFrEF patients during submaximal exercise. Barbosa and Müller (2019) argue that both the intensity of exercise and the subset of HFrEF patients with a smoking history inflated the differences in physiological dead space between groups during exercise. We appreciate this insightful review of our work and provide clarity on these points below.

The main point presented by Barbosa and Müller (2019) is that the differences reported between HFrEF patients and CTL participants were driven by the subset of HFrEF patients that exhibited a smoking history. Furthermore, the significant relationships between end-expiratory reserve volume (ERV; as a percentage of forced vital capacity) and inspiratory capacity (IC; as a percentage of predicted) with physiological dead space reported in the HFrEF patients were, in fact, caused by a statistical 'effect of the extremes' arising from smoking-induced small airway alterations in the subset of HFrEF patients with a smoking history. First, Figure 1 shows physiological dead space during exercise in the CTL participants ($n = 9$), HFrEF patients with no smoking history ($n = 5$) and HFrEF patients with a smoking history ($n = 4$). The physiological dead space was substantially higher for the HFrEF patients with no smoking history compared with the CTL participants (HFrEF patients with no smoking history, 0.32 ± 0.07 versus CTL participants, 0.22 ± 0.10 , $P = 0.03$), and the HFrEF patients with a smoking history marginally accentuated the physiological dead space to a greater extent (HFrEF patients with smoking history, 0.36 ± 0.09). An alternative approach, as suggested by Barbosa and Müller (2019), to investigate this issue is by using a physiological dead space reference equation for non-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) smokers that incorporates smoking history (as well as age, height, weight and sex) from a large cohort (Gläser et al., 2013). Importantly, the percent predicted physiological dead space of the HFrEF patients was substantially greater than that of the CTL participants during submaximal exercise (HFrEF, $134 \pm 38\%$ versus CTL, $96 \pm 41\%$, $P < 0.05$). Furthermore, there was a negative relationship between percent predicted physiological dead space and percent predicted IC during submaximal exercise in the HFrEF patients ($r = -0.74$, $P < 0.01$), suggesting that ventilatory constraints contribute to the elevated physiological dead space in

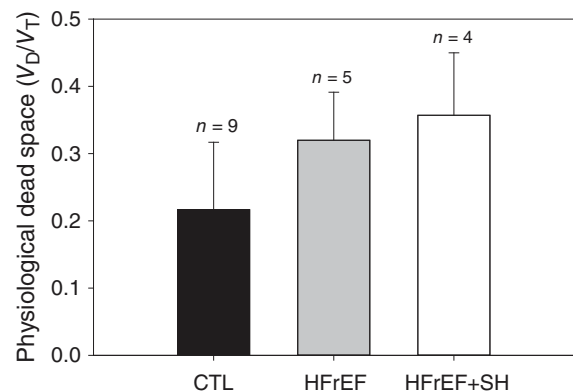


FIGURE 1 Physiological dead space during exercise in healthy control (CTL) participants, patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) without a smoking history, and HFrEF patients with a smoking history (HFrEF+SH). Data are reported as means and SD


HFrEF patients when smoking status is accounted for. Although smoking history can have a negative influence on pulmonary function and ventilatory constraints during exercise (Neder et al., 2017), this additional analysis indicates that HFrEF-induced pathophysiological mechanisms were largely responsible for the elevated physiological dead space compared with CTL participants. However, we do agree with Barbosa and Müller (2019) that future studies are necessary to determine how smoking history and/or duration influences the integrative cardiopulmonary response to exercise in HFrEF patients with and without concurrent COPD.

The secondary points raised by Barbosa and Müller (2019) related to the exercise intensity and the methodology used to calculate the ventilatory equivalent for carbon dioxide (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) slope. To compare ventilatory efficiency (i.e. \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope) and the components thereof, the HFrEF patients and CTL participants performed constant-workload cycle exercise at 60% of peak oxygen uptake. Barbosa and Müller (2019) argue that this intensity was likely to be above the ventilatory compensation threshold for the HFrEF patients, thereby augmenting the \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope. We appreciate their point (which was also raised by the manuscript reviewers), because the greater ventilatory demand above the ventilatory compensation threshold would probably accentuate the \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope and ventilatory constraints in the HFrEF group during exercise. Given that the ventilatory compensation threshold is at a similar intensity to critical power (Dekerle, Baron, Dupont, Vanvelcenaher, & Pelayo, 2003), the ventilatory and gas exchange variables would not

reach a physiological steady state at intensities above the ventilatory compensation threshold, and these variables would increase to peak exercise values. It is unlikely the HFrEF patients or the CTL participants were above the ventilatory compensation threshold, because each participant reached a steady state during the 5 min of constant-workload exercise, and the end-exercise respiratory exchange ratio values were 0.90 and 0.93 for HFrEF patients and CTL participants, respectively. Thus, the \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope was calculated using the resting and exercising data.

ORCID

Joshua R. Smith  <https://orcid.org/0000-0002-3687-6261>

Joshua R. Smith 

Thomas P. Olson

Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Correspondence

Joshua R. Smith, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo

Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55901, USA.

Email: smith.joshua1@mayo.edu

REFERENCES

- Barbosa, G. W., & Müller, P. T. (2019). Non-COPD smokers: The occult face behind exercise physiology in heart failure. *Experimental Physiology*, *104*, 775–776.
- Dekerle, J., Baron, B., Dupont, L., Vanvelcenaher, J., & Pelayo, P. (2003). Maximal lactate steady state, respiratory compensation threshold and critical power. *European Journal of Applied Physiology*, *89*, 281–288.
- Gläser, S., Ittermann, T., Koch, B., Schäper, C., Felix, S. B., Völzke, H., ... Hansen, J. E. (2013). Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. *Respiratory Medicine*, *107*, 919–926.
- Neder, J. A., Berton, D. C., Muller, P. T., Elbehairy, A. F., Rocha, A., Palange, P., ... Canadian Respiratory Research Network. (2017). Ventilatory inefficiency and exertional dyspnea in early chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, *14*, S22–S29.
- Smith, J. R., & Olson, T. P. (2019). Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Experimental Physiology*, *104*, 70–80.



Cardiopulmonary and Muscular Interactions: Potential Implications for Exercise (In)tolerance in Symptomatic Smokers Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Paulo de Tarso Muller^{1*}, Gisele Walter Barbosa¹, Denis E. O'Donnell² and J. Alberto Neder²

¹Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Respiratory Division, Department of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ²Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Respiratory Investigation Unit, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada

OPEN ACCESS

Edited by:

Mathieu Gruet,
Université de Toulon, France

Reviewed by:

Leonardo Alexandre Peyré-Tartaruga,
Federal University of Rio Grande
do Sul, Brazil
Ren-Jay Shei,
University of Alabama at Birmingham,
United States

*Correspondence:

Paulo de Tarso Muller
paulo.muller@ufms.br;
pauloufmsmuller@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Integrative Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 03 May 2019

Accepted: 20 June 2019

Published: 10 July 2019

Citation:

Muller PT, Barbosa GW,
O'Donnell DE and Neder JA (2019)
Cardiopulmonary and Muscular
Interactions: Potential Implications for
Exercise (In)tolerance in Symptomatic
Smokers Without Chronic Obstructive
Pulmonary Disease.
Front. Physiol. 10:859.
doi: 10.3389/fphys.2019.00859

Smoking and physical inactivity are important preventable causes of disability and early death worldwide. Reduced exercise tolerance has been described in smokers, even in those who do not fulfill the extant physiological criteria for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and are not particularly sedentary. In this context, it is widely accepted that exercise capacity depends on complex cardio-pulmonary interactions which support oxygen (O₂) delivery to muscle mitochondria. Although peripheral muscular factors, O₂ transport disturbances (including the effects of increased carboxyhemoglobin) and autonomic nervous system unbalance have been emphasized, other derangements have been more recently described, including early microscopic emphysema, pulmonary microvascular disease, ventilatory and gas exchange inefficiency, and left ventricular diastolic dysfunction. Using an integrative physiological approach, the present review summarizes the recent advances in knowledge on the effects of smoking on the lung-heart-muscle axis under the stress of exercise. Special attention is given to the mechanisms connecting physiological abnormalities such as early cardio-pulmonary derangements, inadequate oxygen delivery and utilization, and generalized bioenergetic disturbances at the muscular level with the negative sensations (sense of heightened muscle effort and breathlessness) that may decrease the tolerance of smokers to physical exercise. A deeper understanding of the systemic effects of smoking in subjects who did not (yet) show evidences of COPD and ischemic heart disease – two devastating smoking related diseases – might prove instrumental to fight their ever-growing burden.

Keywords: smoking, exercise intolerance, physical activity, dyspnea, fatigue

“So marked is the effect of tobacco in relaxing the whole of the muscular system, that before the days of chloroform it was employed in surgical operation, in which it was necessary that the muscles should be perfectly cleaned.”

Sir Morell Mackenzie, in: *The Tobacco Habit. Its History and Pathology.*
Herbert H. Tidswell, London, J&H Churchill, 1912.

INTRODUCTION

Cigarette smoking, the most important preventable cause of death worldwide, is strongly associated with the poor quality of life and health-care resources utilization. (World Health Organization, 2011) Physical inactivity, a common finding in smokers, has also been mechanistically linked to a plethora of nontransmissible diseases (World Health Organization, 2010; Lee et al., 2012). There is, therefore, increasing awareness of the link between exercise intolerance and smoking (Clini et al., 2016); moreover, the last decades witnessed a growing debate on the consequences of preclinical chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – the prototype of a smoking-related disease – on clinical outcomes, including exercise intolerance (Caram et al., 2016; Chen et al., 2016; Rhee et al., 2017; Soriano et al., 2018).

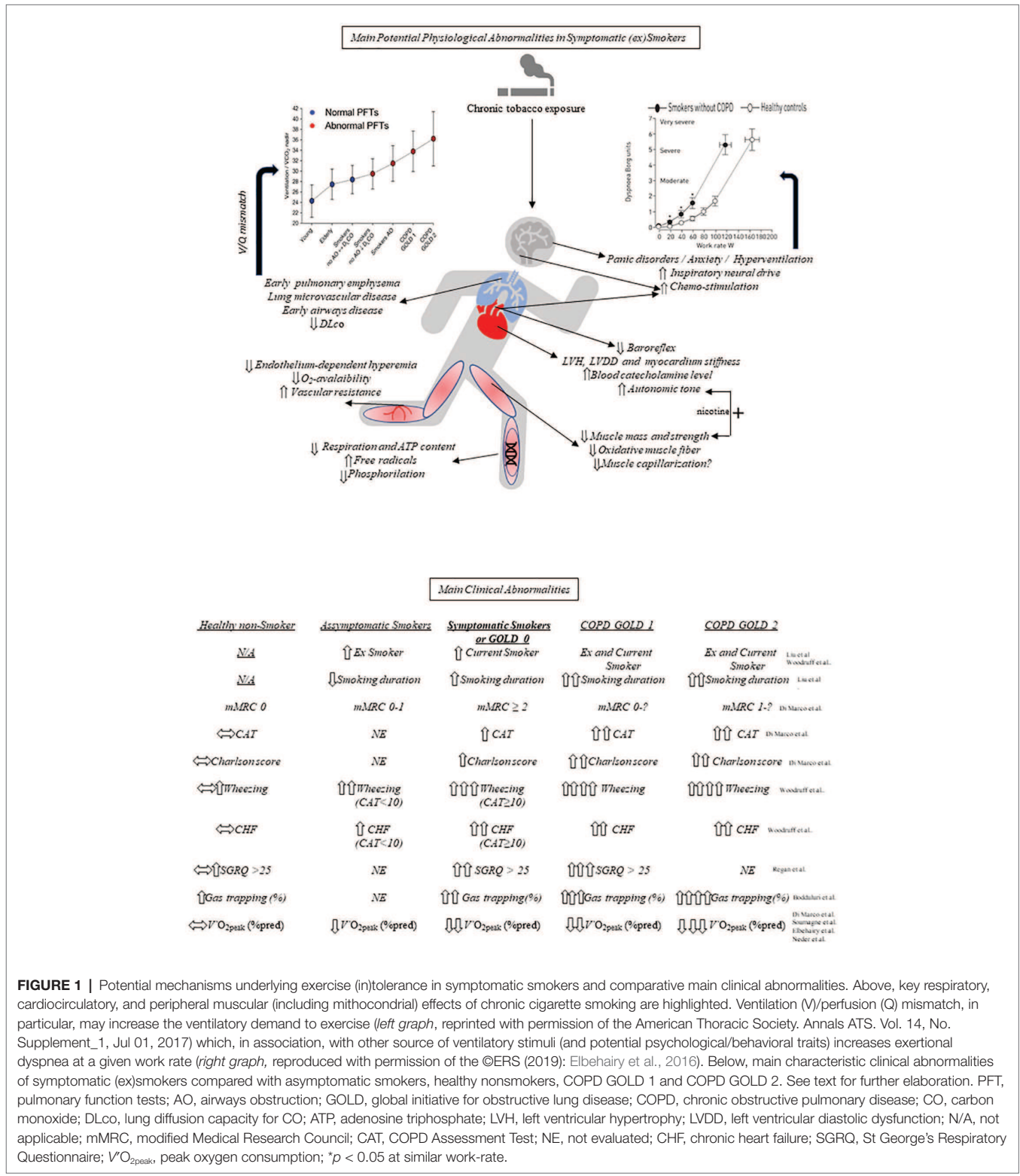
In this context, reduced maximal and submaximal exercise tolerance and breathlessness on daily life (modified Medical Research Council dyspnea score, ≥ 2) have been described in a subgroup of smokers, even when they do not fulfill the extant physiological criteria for COPD (Klein et al., 1992; Misigoj-Durakovic et al., 2012; Liu et al., 2015; Regan et al., 2015; Elbehairy et al., 2016, 2017a; Woodruff et al., 2016; Di Marco et al., 2017; Martinez et al., 2017; Walter Barbosa et al., 2017; Fuertes et al., 2018) and they are not particularly sedentary (Misigoj-Durakovic et al., 2012; Fuertes et al., 2018). It is widely accepted that exercise intolerance is the final result of abnormalities in the complex interaction between large systems (mainly pulmonary and cardiocirculatory) which support O_2 delivery to muscle mitochondria (Burtscher, 2013; Gabriel and Zierath, 2017). In smokers, these abnormalities have been mainly ascribed to peripheral muscular factors (Wüst et al., 2008a,c; Degens et al., 2015; Al-Bashaireh et al., 2018; Nogueira et al., 2018). Oxygen (O_2) transport disturbances [including high blood carboxy-hemoglobin levels (HbCO); Huie, 1996; Maehara et al., 1997; Bye et al., 2008; Barn et al., 2018] and, potentially, cardiocirculatory abnormalities (Gidding et al., 1995; Lauer et al., 1997; Bernaards et al., 2003; Kobayashi et al., 2004; Tello et al., 2005; Papathanasiou et al., 2007), and autonomic nervous system unbalance (Kotamäki, 1995; Mendonca et al., 2011; Ide and Tabira, 2013). Of note, influential reviews on the topic (Huie, 1996; Heishman et al., 2010) did not consider the modulatory effects of abnormalities that only recently have gained more attention, including early emphysema (Sashidhar et al., 2002; Fain et al., 2006; Grydeland et al., 2009; Harris et al., 2012; Mohamed Hoessein et al., 2014; Regan et al., 2015; Alcaide et al., 2017; Crossley et al., 2018), pulmonary microvascular disease (Nana-Sinkam et al., 2007; Schweitzer et al., 2011; Harris et al., 2012; Estépar et al., 2013; Schmekel et al., 2013; Iyer et al., 2016; Rizzi et al., 2016; Aaron et al., 2017, 2018; Saruya et al., 2017), ventilatory inefficiency, (Gläser et al., 2011; Elbehairy et al., 2016; Walter Barbosa et al., 2017), gas exchange abnormalities (Gläser et al., 2010, 2011, 2013; Elbehairy et al., 2015), and left ventricular diastolic dysfunction (Tello et al., 2005; Payne et al., 2006; Gulel et al., 2007; Yilmaz et al., 2007; Bennet et al., 2010; Talukder et al., 2011; Leary, 2016; Nadruz et al., 2016).

As smoking duration is the main trigger for symptoms and risk for COPD, (Liu et al., 2015; Bhatt et al., 2018), it is conceivable that there is a continuum from reduced maximal exercise capacity at a young age toward exercise intolerance in middle-age and older smokers. In fact, some smokers do experience a larger-than-expected (by aging) decrease in maximal O_2 consumption ($V'O_{2max}$) ($0.2\text{--}0.5\text{ mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}/\text{year}$) (Burtscher, 2013; Roman et al., 2016; Rodrigues et al., 2018), an effect that might be, at least in part, genetically determined (Ross et al., 2018). Thus, there is growing evidence in favor of derangements in the muscle-lung-heart axis (Bye et al., 2008; Grydeland et al., 2009; Gläser et al., 2013; Degens et al., 2015; Regan et al., 2015; Leary, 2016; Alcaide et al., 2017; Saruya et al., 2017; Walter Barbosa et al., 2017; Barn et al., 2018) that may have sensory consequences and contribute to poor exercise tolerance in ever-smokers or former smokers without COPD (Figure 1, above). Overall, these derangements are followed by clinical traits increasingly described in the medical literature (Figure 1, below).

The present review aims to succinctly summarize the recent advances in our knowledge on the effects of smoking on the muscle-lung-heart axis under the stress of exercise. Despite the fact that there is an acute-on-chronic effect of current smoking on these interactions, we will refrain from discussing the large body of clinical and experimental evidence showing the deleterious effects of acute tobacco smoking in nicotine-naïve subjects (Johnston et al., 2018). Thus, we will focus on the chronic consequences of smoking on exercise intolerance from an integrative physiological perspective, giving special attention to the ancillary effects of aging, and physical inactivity.

PERIPHERAL MUSCULAR ABNORMALITIES

Despite its relevance to exercise intolerance in subjects with COPD (Aliverti and Macklem, 2008; Debigaré and Maltais, 2008), there is a lack of in-depth discussion about the effects of smoking on the “muscle-mitochondria compartment” as a potential limiting factor in non-COPD smokers. In any case, reduced muscle strength and/or mass have been described in smokers (Montes de Oca et al., 2008; Wüst et al., 2008b, 2009; Kok et al., 2012; Rom et al., 2012; Degens et al., 2015); of note, two meta-analyses suggested an independent effect (from physical inactivity) of cigarette smoking on reducing muscle mass (Rom et al., 2012; Steffl et al., 2015). Conversely, chronic sympathetic nerve over-excitation induced by nicotine may counterbalance the potential deleterious effects of smoking on muscle mass (Mündel and Jones, 2006). Muscle wasting after chronic tobacco exposure in some smokers might be related to increased ubiquitin-mediated proteolysis (Petersen et al., 2007; Liu et al., 2011; Rom et al., 2012). In addition, smoking may inhibit anabolic pathways and protein synthesis in the quadriceps (Degens et al., 2015; Madani et al., 2018) (as extensively reviewed in Degens et al., 2015). Current and former experimental data support changes in muscle fiber endotype toward a less oxidative profile (Orlander et al., 1979;



Montes de Oca et al., 2008; Krüger et al., 2015, 2018). However, reduced muscle capillarization remain questionable (Montes de Oca et al., 2008; Wüst et al., 2008b; Nogueira et al., 2018). At the subcellular level, mitochondrial DNA might be damaged in smokers without COPD (Fetterman et al., 2017).

These structural changes might negatively impact on muscle bioenergetics and metabolism. Spillover of inflammatory mediators produced by lung epithelial cells in response to smoking may reach the striated muscles with negative bioenergetic consequences (Fetterman et al., 2017; Madani et al., 2018).

The mitochondrion, as important source of biochemical and thermal energy, is a key target for smoking toxicity, leading to reduced respiration, decreased ATP content, and increased production of free radicals in a dose- and time-dependent manner (Neves et al., 2016; Fetterman et al., 2017; Madani et al., 2018). As a consequence, smokers may present with impaired oxidative phosphorylation (as extensively reviewed by Fetterman et al., 2017). Other metabolic derangements with a potential to impact on physical performance include: An appreciable (10%) increase in energy expenditure at rest compared to nonsmoking subjects (Hofstetter et al., 1986), impaired sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺ uptake in myofibres (Nogueira et al., 2018), and impaired insulin-dependent glycogen recovery from exercise (Jensen et al., 1995). An early lactate threshold might be the final consequence of these bioenergetic derangements in association with chronically low levels of muscle activation, i.e., sedentarism (Miyatake et al., 2011; Lauria et al., 2017).

However, only a few studies showed reduced peripheral muscle strength (Kok et al., 2012) or reduced fatigue resistance to electrical stimulation under controlled conditions in smokers compared with nonsmokers with similar physical (in)activity scores (Wüst et al., 2008b,c). In fact, this is a major confounder as several studies failed to show lower scores of peripheral muscle fatigue (Orlander et al., 1979; Larsson and Orlander, 1984) or force generation (Wüst et al., 2008b,c) in smokers when compared to controls paired by self-reported physical activity. Diminished resistance to fatigue in smokers was demonstrated using effort-independent techniques, such as electrically evoked muscle contractions (Wüst et al., 2008c) and CO inhalation (Morse et al., 2008). Interestingly, however, nicotine may also have ergogenic effects through augmented release of adrenaline and enhanced performance of fast-twitch muscle fibers (Johnston et al., 2018). Thus, any potential increase in muscle fatigability in smokers might be compensated by the central excitatory actions of nicotine leading to preserved time to task failure compared to equally sedentary controls (Orlander et al., 1979; Larsson and Orlander, 1984).

CARDIOCIRCULATORY ABNORMALITIES

Large population-based studies found subtle cardiac structure and function abnormalities, which could be mechanistically related to smoking (Gidding et al., 1995; Lauer et al., 1997; Bernaards et al., 2003; Payne et al., 2006; Nadruz et al., 2016); of note, some of these studies suggested increased left ventricular mass and chronotropic incompetence during exercise (Gidding et al., 1995; Lauer et al., 1997; Payne et al., 2006). Key abnormalities found in chronic smokers include increased autonomic activity (Kotamäki, 1995; Lauer et al., 1997; Mendonca et al., 2011; Ide and Tabira, 2013), elevated catecholamine levels (Laustiola et al., 1988; Kotamäki, 1995; Chelland Campbell et al., 2008), acute and chronic rest systemic arterial hypertension, largely related with arterial stiffness and secondary to tobacco induced endothelial dysfunction (Scallan et al., 2010), altered exercise heart rate-systolic blood pressure

product (Papathanasiou et al., 2007), left ventricular diastolic dysfunction (Tello et al., 2005; Payne et al., 2006; Gulel et al., 2007; Yilmaz et al., 2007; Bennet et al., 2010; Leary, 2016; Nadruz et al., 2016), and direct myocardial depression due to CO in heavy smokers (Bye et al., 2008). Of note, despite the fact that exposure to tobacco smoke is a strong risk factor for pulmonary hypertension and chronic thromboembolic disease, (Schiess et al., 2010; Weissmann et al., 2012; Keusch et al., 2014), there is a lack of studies addressing potential abnormalities in pulmonary vascular conductance during exercise in symptomatic non-COPD smokers. Isolated left ventricular diastolic dysfunction was previously associated with reduced exercise capacity in some populations (Genovesi-Ebert et al., 1994; Barmeyer et al., 2009; Grewal et al., 2009). However, there was only a weak relationship between left ventricular dysfunction and tolerance to stress exercise testing in smokers without COPD (Grewal et al., 2009). Of note, we could not confirm these findings in patients with COPD (Muller et al., 2018). Downregulation of β -adrenoceptors (Laustiola et al., 1988) and blunted heart rate during exercise are described maladaptations to chronic smoking (Lauer et al., 1997). Conversely, resting heart rate is commonly increased, likely due to the combined effects of: the pharmacological action of nicotine (Turner and McNicol, 1993), increased circulating levels of catecholamine (Laustiola et al., 1988; Kotamäki, 1995; Chelland Campbell et al., 2008), modulatory effects on baroreflex function (Bernaards et al., 2003; Papathanasiou et al., 2007; Mendonca et al., 2011) and chronic reduction in the vagal drive (Mendonca et al., 2011). Thus, resting tachycardia, in association with myocardium stiffness (Gidding et al., 1995) and diastolic dysfunction, (Tello et al., 2005; Payne et al., 2006; Gulel et al., 2007; Yilmaz et al., 2007; Talukder et al., 2011) may critically interfere with the ideal diastolic time-pressure product necessary to optimize left ventricular filling (Fisher, 2014). In fact, O₂-pulse – a surrogate for stroke volume under certain conditions – was found lower during submaximal exercise in smokers compared to nonsmoker controls (Kobayashi et al., 2004). In addition, Kimura et al. (2007) using near-infrared spectroscopy showed increased O₂ extraction at the right vastus lateralis during incremental exercise testing in the majority of “healthy” smokers compared to nonsmokers. This is in line with potential decrements in muscle O₂ delivery caused by central derangements.

Muscle hyperemia on exercise due to microcirculatory adaptations is highly dependent on shear stress to induce nitric oxide (NO) release, i.e., endothelium-dependent vascular relaxation (Green et al., 2017). Smoking-induced oxidative stress is a trigger for a generalized vascular inflammation (Golbidi et al., 2018; Madani et al., 2018), the latter being associated with: lower expression of endothelial NO synthetase, increased expression of TNF- α , IL-6, and IL-1 β (Golbidi et al., 2018), downregulation of IL-10 (Allam et al., 2013), increased adhesion of inflammatory cells stimulated by ICAM-1 and IL-8 (Madani et al., 2018) and, ultimately, disruption of endothelial integrity as a protective barrier (Golbidi et al., 2018). These abnormalities may impair the endothelium-dependent hyperemic response

to exercise (Barua et al., 2002) and increase arterial vascular resistance (Degens et al., 2015). It is noteworthy that impairment in endothelium-dependent hyperemia has been associated with lower exercise tolerance in smokers (Heffernan et al., 2010; Montero, 2015).

In addition to these cardiocirculatory abnormalities, muscle O₂ delivery on exercise may be impaired due to the deleterious consequences of increased (HbCO) as CO has a ~ 250 higher affinity to Hb compared to O₂ (Maehara et al., 1997; Kimura et al., 2007; Keramidas et al., 2012). Smokers may show up to 9% HbCO leading to decrements in O₂ content similar to those found in hypoxemic patients (Degens et al., 2015). High levels (two to three times normal range) can persist up to 90 min after smoking (Jarvis et al., 1987). Accordingly, several animal- and human-based studies demonstrated the deleterious effects of HbCO on submaximal (Maehara et al., 1997; Keramidas et al., 2012) and maximal exercise capacity (Vogel and Gleser, 1972; Aronow and Cassidy, 1975; Aronow et al., 1977; Klausen et al., 1983). These findings should be tempered with others which failed to show alterations in endurance (Turner and McNicol, 1993; Ryan et al., 2016). These discrepancies might be linked to the large inter-study variability on CO exposure or individual differences in CO clearance (Zavorsky et al., 2012). Of note, exercise on room air accelerates CO elimination compared to resting and moderate exercise is as effective as breathing 100% O₂ at rest on this regard (Zavorsky et al., 2012). The deleterious consequences of high (HbCO) might be particularly important in the presence of comorbidities: low-dose inhaled CO (Aronow, 1976) and nicotine patch in substitution to smoking (Mahmarian et al., 1997) have been implicated in lower exercise capacity seen in smokers with ischemic heart disease.

RESPIRATORY ABNORMALITIES

Spirometrically occult airways and lung parenchymal disease, pulmonary microvascular disease, gas exchange, and respiratory muscle abnormalities could potentially contribute to decrease exercise tolerance due to exertional dyspnea in symptomatic smokers (Hamari et al., 2010; Estépar et al., 2013; Rennard and Drummond, 2015; Elbehairy et al., 2016; Woodruff et al., 2016; Bodduluri et al., 2017; Martinez et al., 2017; Bostanci et al., 2019). Airway disease with chronic bronchitic symptoms is largely recognized in smokers without COPD (Rennard and Drummond, 2015; Woodruff et al., 2016; Martinez et al., 2017). It is conceivable that dysfunction in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) might be mechanistically involved in the chronic bronchitis seen in some smokers without COPD, thereby leading to a clinical phenotype similar to mild cystic fibrosis (Raju et al., 2016). There is limited evidence that these symptoms might be related to reduced daily physical activity, independent of age and sex (Woodruff et al., 2016). In a large observational study (SPIROMICS) (Martinez et al., 2017), imaging evidence of initial airway disease, more frequent exacerbations, and poorer exercise tolerance were found in symptomatic current or former smokers with normal pulmonary function compared to nonsmokers and asymptomatic smokers with airflow limitation.

Of note, about 50% of smokers without airway obstruction have symptoms such as dyspnea (Regan et al., 2015). Symptomatic smokers with dyspnea and preserved lung function may present with abnormally increased airway wall thickening on high-resolution computerized tomography scans (HRCT), suggesting early involvement of the small airways (Regan et al., 2015; Woodruff et al., 2016). Interestingly, although airway wall thickening decreases with higher age, smokers maintain higher airway wall thickening throughout aging (Telenga et al., 2017). In fact, increased closure volume of the small airways and high peripheral airway resistance by impulse oscillometry might be seen in smokers with dyspnea on exertion (Di Marco et al., 2017). Incipient/mild emphysema can also be found in heavy smokers with preserved spirometry (Regan et al., 2015), being occasionally associated with poor exercise tolerance and increased self-reported activity limitation on daily life (Regan et al., 2015; Alcaide et al., 2017). Kirby et al. (2013) and Pike et al. (2015) using advanced magnetic resonance imaging (MRI) identified substantial ventilation inhomogeneity in ex-smokers without airflow limitation; of note, this was spatially coincident with incipient/mild emphysema demonstrated on CT.

How those abnormalities could be mechanistically linked to activity-related dyspnea in smokers? Heightened awareness of increased efferent activity from bulbopontine and cortical motor centers to the inspiratory muscles are closely linked to exertional dyspnea (Ward et al., 2005). Elbehairy et al. (2016) found that higher fractional inspiratory neural drive to the diaphragm in smokers without COPD was secondary to compensatory increases in inspiratory diaphragm electromyographic activity to overcome increased airways resistance and lower maximal activation (**Figure 2**). Severe leg discomfort also contributed to exercise intolerance in this study: peripheral muscle weakness (Degens et al., 2015), greater motor command output (Ward et al., 2005; Elbehairy et al., 2016), and high perceived effort (relative to maximum) (Furlanetto et al., 2014) could be mechanistically involved in these findings (see also Peripheral Muscular Abnormalities section). Also, there are limited data pointing out for attenuated peripheral metaboreflex in non-COPD smokers (Drew et al., 2012). Of note, no study to date has specifically investigated whether symptomatic smokers without COPD may present with impaired respiratory muscle metaboreflex. If this is experimentally demonstrated, such results would provide the basis for additional studies exploring the hypothesis of blood flow redistribution from the locomotor muscles to the overburdened respiratory muscles in these subjects (Oliveira et al., 2015).

It is also plausible that increased chemo-stimulation as a result of higher physiological dead space (increased V_E/V_{CO₂}, ventilatory inefficiency) contributes to a higher inspiratory neural drive during tidal breathing in some smokers (Elbehairy et al., 2016; Weatherald et al., 2018). Increased V_E/V_{CO₂}, likely reflecting high VD/VT, was found in smokers with only mild spirometric abnormalities (Elbehairy et al., 2017a,b) and smokers with low lung diffusion capacity for CO (Walter Barbosa et al., 2017). Importantly, a large population study found that, after careful control for confounders, chronic cigarette smoking was associated with increased alveolar-arterial gradient and dead space on exercise

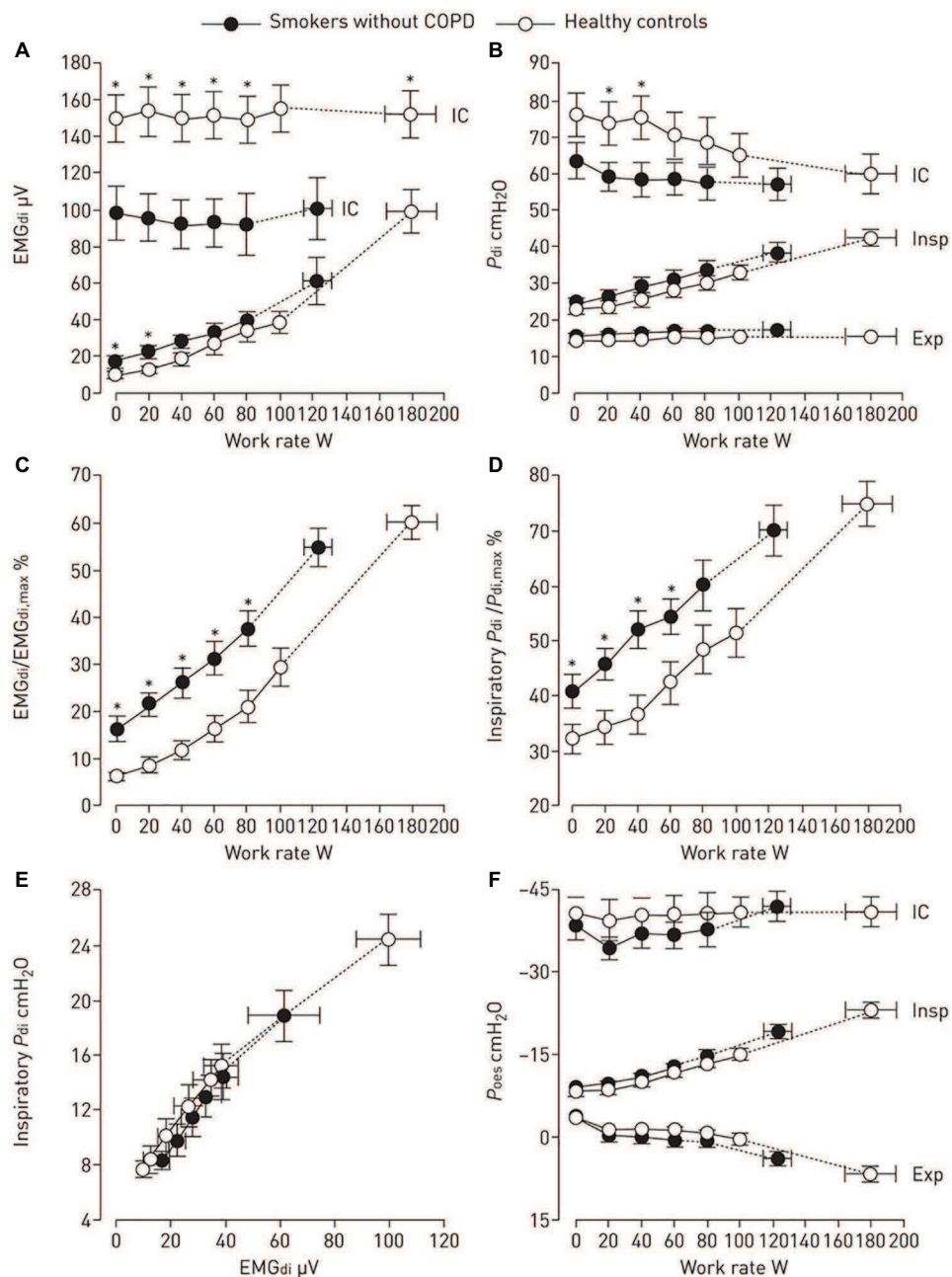


FIGURE 2 | Diaphragm electromyography (EMG_{di} , **A** and **C**), transdiaphragmatic pressure (P_{di} , **B**, **D** and **E**), and oesophageal pressure (P_{oes} , **F**) are shown during incremental cycle exercise in smokers without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and age-matched healthy controls. Dynamic maximal measurements during inspiratory capacity (IC) manoeuvres are also shown. (Reproduced with permission of the ©ERS 2019: Elbehairy et al., 2016). Data are presented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ smokers without COPD versus healthy controls at rest, at standardized work rates or at peak exercise. Insp, inspiratory; Exp, expiratory.

(Gläser et al., 2010, 2013). Despite the absence of overt hypoxemia, there is evidence that smokers without COPD may present with large carotid bodies (Cramer et al., 2014; Tan et al., 2019), potentially increasing peripheral chemosensitivity and the inordinary ventilatory response to exercise found in some smokers. In any case, high dead space might reflect enlarged areas of

increased ventilation/perfusion relationship independent of emphysema, i.e., early microvascular disease (Harris et al., 2012; Estépar et al., 2013; Saruya et al., 2017). Another piece of indirect evidence suggesting early pulmonary microvascular disease is the common finding of out-of-proportion decrease in DL_{CO} relative to macroscopic emphysema burden in symptomatic

smokers (Kirby et al., 2013). It is also noteworthy that, at least in smoking rodent models, pulmonary vascular changes with neomuscularization of precapillary arteries may precede the development of emphysema (Ferrer et al., 2009, 2011) – as proposed by Liebow six decades ago (Liebow, 1959). Moreover, significant remodeling of the pulmonary arteries has been observed in heavy smokers (Santos et al., 2002). Smoking has been associated with endothelial (Schweitzer et al., 2011; Schmekel et al., 2013) and epithelial damage (Madani et al., 2018): cigarette smoke products may cause pulmonary vascular remodeling through either a direct effect on endothelial cells or an inflammatory mechanism (Barua et al., 2002; Allam et al., 2013; Madani et al., 2018). Indeed, elevated amounts of circulating endothelial microparticles were found in smokers (Badrnya et al., 2014; Liu et al., 2014; Mobarrez et al., 2014).

Clinically, there is growing evidence that a subset of non-COPD smokers present with imaging evidence of microvascular pruning or constriction (Iyer et al., 2016; Saruya et al., 2016) and functional abnormalities consistent with the areas of increased ventilation-perfusion relationship (Gläser et al., 2013; Rizzi et al., 2016; Bodduluri et al., 2017). Interestingly, ventilatory inefficiency has been associated with impaired flow-mediated dilation in smokers, supporting a generalized vasculopathy (Gläser et al., 2011). Impaired ability in recruiting pulmonary vessels during exercise has been demonstrated in light smokers (Rizzi et al., 2016) or second-hand smokers (Arjomandi et al., 2012). Moreover, a large population-based study showed the presence of pulmonary artery enlargement on HRCT in smokers without COPD (Lindenmaier et al., 2016). Overall, compensatory increases in minute ventilation are likely useful to maintain alveolar ventilation and arterial blood gas homeostasis in symptomatic smokers but this might hasten dynamic mechanical constraints thereby contributing to dyspnea and exercise intolerance. (Elbehairy et al., 2016; Di Marco et al., 2017) These physiological considerations should be tempered with the observation that smokers have two to four times more panic-depression and anxiety disturbances compared to controls (Zvolensky et al., 2004; Moylan et al., 2012; Fadda et al., 2013). These abnormalities are associated with a chaotic breathing pattern and hyperventilation syndromes (Bokov et al., 2016; Bansal et al., 2018), and accordingly, contemporary models of fatigue point out to complex interactions between physiological activity and psychological state (Gruet, 2018). Hence, such complex “coordinated deadaptation” (Burtscher, 2013) in symptomatic smokers might lead to perceived fatigability (sensations about fatigue) and performance fatigability (incapacity of the neuromuscular system to meet the requirements of a given task) (Enoka and Duchateau, 2016). Thus, objective and subjective mechanisms may dynamically interact and prompt early exercise cessation in susceptible smokers.

Finally, there is limited evidence that some smokers may present with reduced inspiratory muscle strength (Formiga et al., 2018; Bostanci et al., 2019) and endurance (though this is not a universal finding (Elbehairy et al., 2016)). Owing to exquisite sensitivity of the diaphragm to hypoxia

(Zhu et al., 2005; Lewis and O’Halloran, 2016), low-grade inflammation (Haegens et al., 2012), and oxidative stress (Lawler and Powers, 1998; Barreiro et al., 2006), it remains possible that it might suffer the consequences of chronic smoking. During exercise, O₂ delivery to the respiratory muscles might be impaired in some smokers – similarly to what has been demonstrated in the peripheral muscles in non-COPD smokers – at very high levels of ventilation (Kimura et al., 2007). In the above-mentioned study by Elbehairy et al. (2016), the authors found that the rib cage and accessory muscles contributed to a greater extent to meet a heightened ventilatory response to exercise in symptomatic smokers. This might constitute a useful strategy to spare a mechanically stressed diaphragm. In view of the experimental data supporting diaphragm wasting secondary to tobacco exposure, (Carlos et al., 2014; Vieira Ramos et al., 2018) increased ventilatory demands during exercise might overload the diaphragm, thereby contributing to exertional dyspnea.

CONCLUSIONS

Multiple interrelated mechanisms may decrease the ability of smokers without COPD to face the challenges brought by physical exercise. In fact, the stress of exercise constitutes a physiologically elegant – and clinically relevant – model to expose the deleterious effects of oxidative stress, pro-inflammatory status, sustained high-circulating nicotine levels, low O₂ content, and high carbon monoxide on human health well before they are apparent at rest. Although physical inactivity and, potentially, specific psychological traits are major confounders, there seems to exist a subset of smokers who are particularly intolerant to exertion. Complex and yet poorly understood interactions among cardiopulmonary and muscular abnormalities might underlie this specific phenotype of “symptomatic smokers on exertion.” A deeper understanding of the systemic effects of smoking in subjects who did not (yet) show evidences of devastating smoking related diseases, such as COPD and ischemic heart disease, might prove instrumental to fight their ever-growing burden.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

FUNDING

This study was supported by Graduate Program in Movement Sciences and Graduate Program on Health and Development in West Central Region at the Federal University of Mato Grosso do Sul (Brazil). This study was financed in part by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) – Finance Code 001.

REFERENCES

- Aaron, C. P., Hoffman, E. A., Lima, J. A. C., Kawut, S. M., Bertoni, A. G., Vogel-Claussen, J., et al. (2017). Pulmonary vascular volume, impaired left ventricular filling and dyspnea: the MESA Lung Study. *PLoS One* 12:e0176180. doi: 10.1371/journal.pone.0176180
- Aaron, C. P., Schwartz, J. E., Hoffman, E. A., Angelini, E., Austin, J. H. M., Cushman, M., et al. (2018). A longitudinal cohort study of aspirin use and progression of emphysema-like lung characteristics on CT imaging: the MESA lung study. *Chest* 154, 41–50. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.031
- Al-Bashairh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Kelly, D. L., Chengguo, X., and Yoon, S. (2018). The effect of tobacco smoking on musculoskeletal health: a systematic review. *J. Environ. Public Health* 2018:4184190. doi: 10.1155/2018/4184190
- Alcaide, A. B., Sanchez-Salcedo, P., Bastarrika, G., Campo, A., Berto, J., Ocon, M. D., et al. (2017). Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 151, 358–365. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.044
- Aliverti, A., and Macklem, P. T. (2008). The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J. Appl. Physiol.* 105, 749–751. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008
- Allam, E., Delacruz, K., Ghoneima, A., Sun, J., and Windsor, L. J. (2013). Effects of tobacco on cytokine expression from human endothelial cells. *Oral Dis.* 19, 660–665. doi: 10.1111/odi.12050
- Arjomandi, M., Haight, T., Sadeghi, N., Redberg, R., and Gold, W. M. (2012). Reduced exercise tolerance and pulmonary capillary recruitment with remote secondhand smoke exposure. *PLoS One* 7:e34393. doi: 10.1371/journal.pone.0034393
- Aronow, W. S. (1976). Effect of cigarette smoking and of carbon monoxide on coronary heart disease. *Chest* 70, 514–518. doi: 10.1378/chest.70.4.514
- Aronow, W. S., and Cassidy, J. (1975). Effect of carbon monoxide on maximal treadmill exercise. A study in normal persons. *Ann. Intern. Med.* 83, 496–499.
- Aronow, W. S., Ferlinz, J., and Glauser, F. (1977). Effect of carbon monoxide on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 63, 904–908. doi: 10.1016/0002-9343(77)90544-7
- Badrnya, S., Baumgartner, R., and Assinger, A. (2014). Smoking alters circulating plasma microvesicle pattern and microRNA signatures. *Thromb. Haemost.* 112, 128–136. doi: 10.1160/TH13-11-0977
- Bansal, T., Haji, G. S., Rossiter, H. B., Polkey, M. I., and Hull, J. H. (2018). Exercise ventilatory irregularity can be quantified by approximate entropy to detect breathing pattern disorder. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 255, 1–6. doi: 10.1016/j.resp.2018.05.002
- Barmeyer, A., Müllerleile, K., Mortensen, K., and Meinertz, T. (2009). Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail. Rev.* 14, 125–134. doi: 10.1007/s10741-008-9105-y
- Barn, P., Giles, L., Héroux, M. E., and Kosatsky, T. (2018). A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: the potential role of pathophysiology among susceptible groups. *Environ. Health* 17:13. doi: 10.1186/s12940-018-0357-2
- Barreiro, E., Gáldiz, J. B., Mariñán, M., Alvarez, F. J., Hussain, S. N., and Gea, J. (2006). Respiratory loading intensity and diaphragm oxidative stress: N-acetyl-cysteine effects. *J. Appl. Physiol.* 100, 555–563. doi: 10.1152/jappphysiol.00780.2005
- Barua, R. S., Ambrose, J. A., Eales-Reynolds, L. J., DeVoe, M. C., Zervas, J. G., and Saha, D. C. (2002). Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: an *in vivo* and *in vitro* correlation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1758–1763. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01859-4
- Bennet, L., Larsson, C., Söderström, M., Råstam, L., and Lindblad, U. (2010). Diastolic dysfunction is associated with sedentary leisure time physical activity and smoking in females only. *Scand. J. Prim. Health Care* 28, 172–178. doi: 10.3109/02813432.2010.506803
- Bernaards, C. M., Twisk, J. W., Van Mechelen, W., Snel, J., and Kemper, H. C. (2003). A longitudinal study on smoking in relationship to fitness and heart rate response. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 793–800. doi: 10.1249/01.MSS.0000064955.31005.E0
- Bhatt, S. P., Kim, Y. I., Harrington, K. F., Hokanson, J. E., Lutz, S. M., Cho, M. H., et al. (2018). Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* 73, 414–421. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210722
- Bodduluri, S., Reinhardt, J. M., Hoffman, E. A., Newell, J. D., Nath, H., Dransfield, M. T., et al. (2017). Signs of gas trapping in normal lung density regions in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196, 1404–1410. doi: 10.1164/rccm.201705-0855OC
- Bokov, P., Fiamma, M. N., Chevalier-Bidaud, B., Chenivesse, C., Straus, C., Similowski, T., et al. (2016). Increased ventilatory variability and complexity in patients with hyperventilation disorder. *J. Appl. Physiol.* 120, 1165–1172. doi: 10.1152/jappphysiol.00859.2015
- Bostanci, Ö., Mayda, H., Yilmaz, C., Kabadayı, M., Yilmaz, A. K., and Özdal, M. (2019). Inspiratory muscle training improves pulmonary functions and respiratory muscle strength in healthy male smokers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 264, 28–32. doi: 10.1016/j.resp.2019.04.001
- Burtscher, M. (2013). Exercise limitations by the oxygen delivery and utilization systems in aging and disease: coordinated adaptation and deadaptation of the lung-heart muscle axis - a mini-review. *Gerontology* 59, 289–296. doi: 10.1159/000343990
- Bye, A., Sørhaug, S., Ceci, M., Høydal, M. A., Stølen, T., Heinrich, G., et al. (2008). Carbon monoxide levels experienced by heavy smokers impair aerobic capacity and cardiac contractility and induce pathological hypertrophy. *Inhal. Toxicol.* 20, 635–646. doi: 10.1080/08958370701883821
- Caram, L. M., Ferrari, R., Bertani, A. L., Garcia, T., Mesquita, C. B., Knaut, C., et al. (2016). Smoking and early COPD as independent predictors of body composition, exercise capacity, and health status. *PLoS One* 11:e0164290. doi: 10.1371/journal.pone.0164290
- Carlos, S. P., Dias, A. S., Forgiarini Júnior, L. A., Patricio, P. D., Graciano, T., Nesi, R. T., et al. (2014). Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle. *J. Bras. Pneumol.* 40, 411–420. doi: 10.1590/S1806-37132014000400009
- Chelland Campbell, S., Moffatt, R. J., and Stamford, B. A. (2008). Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis* 201, 225–235. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.046
- Chen, C., Jian, W., Gao, Y., Xie, Y., Song, Y., and Zheng, J. (2016). Early COPD patients with lung hyperinflation associated with poorer lung function but better bronchodilator responsiveness. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 11, 2519–2526. doi: 10.2147/COPD.S110021
- Clini, E. M., Beghé, B., and Fabbri, L. M. (2016). What is the origin of dyspnoea in smokers without airway disease? *Eur. Respir. J.* 48, 604–607. doi: 10.1183/13993003.01170-2016
- Cramer, J. A., Wiggins, R. H., Fudim, M., Engelman, Z. J., Sobotka, P. A., and Shah, L. M. (2014). Carotid body size on CTA: correlation with comorbidities. *Clin. Radiol.* 69, e33–e36. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.016
- Crossley, D., Renton, M., Khan, M., Low, E. V., and Turner, A. M. (2018). CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 13, 547–563. doi: 10.2147/COPD.S143066
- Debigaré, R., and Maltais, F. (2008). The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J. Appl. Physiol.* 105, 751–753. discussion 755–757. doi: 10.1152/jappphysiol.90336.2008a
- Degens, H., Gayan-Ramirez, G., and van Hees, H. W. (2015). Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 620–625. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP
- Di Marco, F., Terraneo, S., Job, S., Rinaldo, R. F., Sferazza Papa, G. F., Roggi, M. A., et al. (2017). Cardiopulmonary exercise testing and second-line pulmonary function tests to detect obstructive pattern in symptomatic smokers with borderline spirometry. *Respir. Med.* 127, 7–13. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.006
- Drew, R., Muller, M. D., Cui, J., Blaha, C., Mast, J., and Sinoway, L. I. (2012). *FASEB J.* 26(Suppl. 1), 1087.10–1087.10.
- Elbehairy, A. F., Ciavaglia, C. E., Webb, K. A., Guenette, J. A., Jensen, D., Mourad, S. M., et al. (2015). Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 1384–1394. doi: 10.1164/rccm.201501-0157OC
- Elbehairy, A. F., Faisal, A., Guenette, J. A., Jensen, D., Webb, K. A., Ahmed, R., et al. (2017a). Resting physiological correlates of reduced exercise capacity

- in smokers with mild airway obstruction. *COPD* 14, 267–275. doi: 10.1080/15412555.2017.1281901
- Elbehairy, A. F., Guenette, J. A., Faisal, A., Ciavaglia, C. E., Webb, K. A., Jensen, D., et al. (2016). Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD. *Eur. Respir. J.* 48, 694–705. doi: 10.1183/13993003.00077-2016
- Elbehairy, A. F., Parraga, G., Webb, K. A., Neder, J. A., O'Donnell, D. E., Canadian Respiratory Research Network (CRRN) (2017b). Mild chronic obstructive pulmonary disease: why spirometry is not sufficient! *Expert Rev. Respir. Med.* 11, 549–563. doi: 10.1080/17476348.2017.1334553
- Enoka, R. M., and Duchateau, J. (2016). Translating Fatigue to Human Performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 2228–2238. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929
- Estépar, R. S., Kinney, G. L., Black-Shinn, J. L., Bowler, R. P., Kindlmann, G. L., Ross, J. C., et al. (2013). Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188, 231–239. doi: 10.1164/rccm.201301-0162OC
- Fadda, E., Galimberti, E., Cammino, S., and Bellodi, L. (2013). Smoking, physical activity and respiratory irregularities in patients with panic disorder. *Riv. Psichiatr.* 48, 293–300. doi: 10.1708/1319.14625
- Fain, S. B., Panth, S. R., Evans, M. D., Wentland, A. L., Holmes, J. H., Korosec, F. R., et al. (2006). Early emphysematous changes in asymptomatic smokers: detection with 3He MR imaging. *Radiology* 239, 875–883. doi: 10.1148/radiol.2393050111
- Ferrer, E., Peinado, V. I., Castañeda, J., Prieto-Lloret, J., Olea, E., González-Martín, M., et al. (2011). Effects of cigarette smoke and hypoxia on pulmonary circulation in the guinea pig. *Eur. Respir. J.* 38, 617–627. doi: 10.1183/09031936.00105110
- Ferrer, E., Peinado, V. I., Díez, M., Carrasco, J. L., Musri, M. M., Martínez, A., et al. (2009). Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respir. Res.* 10:76. doi: 10.1186/1465-9921-10-76
- Fetterman, J. L., Sammy, M. J., and Ballinger, S. W. (2017). Mitochondrial toxicity of tobacco smoke and air pollution. *Toxicology* 391, 18–33. doi: 10.1016/j.tox.2017.08.002
- Fisher, J. P. (2014). Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. *Exp. Physiol.* 99, 300–305. doi: 10.1113/expphysiol.2013.074377
- Formiga, M. F., Campos, M. A., and Cahalin, L. P. (2018). Inspiratory muscle performance of former smokers and nonsmokers using the test of incremental respiratory endurance. *Respir. Care* 63, 86–91. doi: 10.4187/respcare.05716
- Fuertes, E., Carsin, A. E., Antó, J. M., Bono, R., Corsico, A. G., Demoly, P., et al. (2018). Leisure-time vigorous physical activity is associated with better lung function: the prospective ECRHS study. *Thorax* 73, 376–384. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210947
- Furlanetto, K. C., Mantoani, L. C., Bisca, G., Morita, A. A., Zabatiere, J., Proença, M., et al. (2014). Reduction of physical activity in daily life and its determinants in smokers without airflow obstruction. *Respirology* 19, 369–375. doi: 10.1111/resp.12236
- Gabriel, B. M., and Zierath, J. R. (2017). The limits of exercise physiology: from performance to health. *Cell Metab.* 25, 1000–1011. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.018
- Genovesi-Ebert, A., Marabotti, C., Palombo, C., Giaconi, S., Rossi, G., and Ghione, S. (1994). Echo Doppler diastolic function and exercise tolerance. *Int. J. Cardiol.* 43, 67–73. doi: 10.1016/0167-5273(94)90092-2
- Gidding, S. S., Xie, X., Liu, K., Manolio, T., Flack, J. M., and Gardin, J. M. (1995). Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. The coronary artery risk development in young adults study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 211–216.
- Gläser, S., Ittermann, T., Koch, B., Schäper, C., Felix, S. B., Völzke, H., et al. (2013). Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. *Respir. Med.* 107, 919–926. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.013
- Gläser, S., Koch, B., Ittermann, T., Schäper, C., Dörr, M., Felix, S. B., et al. (2010). Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17, 469–476. doi: 10.1097/HJR.0b013e328336a124
- Gläser, S., Obst, A., Opitz, C. F., Dörr, M., Felix, S. B., Empen, K., et al. (2011). Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. *Respir. Res.* 12:53. doi: 10.1186/1465-9921-12-53
- Golbidi, S., Edvinsson, L., and Laher, I. (2018). Smoking and endothelial dysfunction. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 16, 1–10. doi: 10.2174/1573403X14666180913120015
- Green, D. J., Hopman, M. T., Padilla, J., Laughlin, M. H., and Thijssen, D. H. (2017). Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol. Rev.* 97, 495–528. doi: 10.1152/physrev.00014.2016
- Grewal, J., McCully, R. B., Kane, G. C., Lam, C., and Pellikka, P. A. (2009). Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 301, 286–294. doi: 10.1001/jama.2008.1022
- Gruet, M. (2018). Fatigue in chronic respiratory diseases: theoretical framework and implications for real-life performance and rehabilitation. *Front. Physiol.* 9:1285. doi: 10.3389/fphys.2018.01285
- Grydeland, T. B., Dirksen, A., Coxson, H. O., Pillai, S. G., Sharma, S., Eide, G. E., et al. (2009). Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Eur. Respir. J.* 34, 858–865. doi: 10.1183/09031936.00167908
- Gulel, O., Soyulu, K., Yazici, M., Demircan, S., Durna, K., and Sahin, M. (2007). Longitudinal diastolic myocardial functions are affected by chronic smoking in young healthy people: a study of color tissue Doppler imaging. *Echocardiography* 24, 494–498. doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00421.x
- Haegens, A., Schols, A. M., Gorissen, S. H., van Essen, A. L., Sneydangers, F., Gray, D. A., et al. (2012). NF- κ B activation and polyubiquitin conjugation are required for pulmonary inflammation-induced diaphragm atrophy. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 302, L103–L110. doi: 10.1152/ajplung.00084.2011
- Hamari, A., Toljamo, T., Nieminen, P., and Kinnula, V. L. (2010). High frequency of chronic cough and sputum production with lowered exercise capacity in young smokers. *Ann. Med.* 42, 512–520. doi: 10.3109/07853890.2010.505933
- Harris, B., Klein, R., Jerosch-Herold, M., Hoffman, E. A., Ahmed, F. S., Jacobs, D. R., et al. (2012). The association of systemic microvascular changes with lung function and lung density: a cross-sectional study. *PLoS One* 7:e50224. doi: 10.1371/journal.pone.0050224
- Heffernan, K. S., Karas, R. H., Patvardhan, E. A., and Kuvin, J. T. (2010). Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers. *Vasc. Med.* 15, 119–125. doi: 10.1177/1358863X09358750
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., and Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology* 210, 453–469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1
- Hofstetter, A., Schütz, Y., Jéquier, E., and Wahren, J. (1986). Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 314, 79–82. doi: 10.1056/NEJM198601093140204
- Huie, M. J. (1996). The effects of smoking on exercise performance. *Sports Med.* 22, 355–359. doi: 10.2165/00007256-199622060-00003
- Ide, H., and Tabira, K. (2013). Changes in sympathetic nervous system activity in male smokers after moderate-intensity exercise. *Respir. Care* 58, 1892–1898. doi: 10.4187/respcare.02240
- Iyer, K. S., Newell, J. D., Jin, D., Fuld, M. K., Saha, P. K., Hansdottir, S., et al. (2016). Quantitative dual-energy computed tomography supports a vascular etiology of smoking-induced inflammatory lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193, 652–661. doi: 10.1164/rccm.201506-1196OC
- Jarvis, M. J., Tunstall-Pedoe, H., Feyerabend, C., Vesey, C., and Saloojee, Y. (1987). Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am. J. Public Health* 77, 1435–1438. doi: 10.2105/AJPH.77.11.1435
- Jensen, E. X., Fusch, C., Jaeger, P., Peheim, E., and Horber, F. F. (1995). Impact of chronic cigarette smoking on body composition and fuel metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 2181–2185. doi: 10.1210/jcem.80.7.7608276
- Johnston, R., Doma, K., and Crowe, M. (2018). Nicotine effects on exercise performance and physiological responses in nicotine-naïve individuals: a systematic review. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 38, 527–538. doi: 10.1111/cpf.12443
- Keramidas, M. E., Kounalakis, S. N., Eiken, O., and Mekjavic, I. B. (2012). Carbon monoxide exposure during exercise performance: muscle and cerebral oxygenation. *Acta Physiol.* 204, 544–554. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02363.x
- Keusch, S., Hildenbrand, F. F., Bollmann, T., Hallank, M., Held, M., Keiser, R., et al. (2014). Tobacco smoke exposure in pulmonary arterial and thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 88, 38–45. doi: 10.1159/000359972

- Kimura, Y., Nakamoto, Y., Shitama, H., Ohmine, S., Ide, M., and Hachisuka, K. (2007). Influence of moderate smoking on physical fitness and local muscle oxygenation profile during incremental exercise. *J. UOEH* 29, 149–158. doi: 10.7888/juoe.29.149
- Kirby, M., Owrang, A., Svenningsen, S., Wheatley, A., Coxson, H. O., Paterson, N. A., et al. (2013). On the role of abnormal DL(CO) in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise capacity and hyperpolarised helium-3 MRI. *Thorax* 68, 752–759. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203108
- Klausen, K., Andersen, C., and Nandrup, S. (1983). Acute effects of cigarette smoking and inhalation of carbon monoxide during maximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 51, 371–379. doi: 10.1007/BF00429074
- Klein, J. S., Gamsu, G., Webb, W. R., Golden, J. A., and Müller, N. L. (1992). High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 182, 817–821. doi: 10.1148/radiology.182.3.1535900
- Kobayashi, Y., Takeuchi, T., Hosoi, T., and Loeppky, J. A. (2004). Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. *J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci.* 23, 163–169. doi: 10.2114/jpa.23.163
- Kok, M. O., Hoekstra, T., and Twisk, J. W. (2012). The longitudinal relation between smoking and muscle strength in healthy adults. *Eur. Addict. Res.* 18, 70–75. doi: 10.1159/00033600
- Kotamäki, M. (1995). Smoking induced differences in autonomic responses in military pilot candidates. *Clin. Auton. Res.* 5, 31–36. doi: 10.1007/BF01845496
- Krüger, K., Dischereit, G., Seimetz, M., Wilhelm, J., Weissmann, N., and Mooren, F. C. (2015). Time course of cigarette smoke-induced changes of systemic inflammation and muscle structure. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 309, L119–L128. doi: 10.1152/ajplung.00074.2015
- Krüger, K., Seimetz, M., Ringseis, R., Wilhelm, J., Pichl, A., Couturier, A., et al. (2018). Exercise training reverses inflammation and muscle wasting after tobacco smoke exposure. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 314, R366–R376. doi: 10.1152/ajpregu.00316.2017
- Larsson, L., and Orlander, J. (1984). Skeletal muscle morphology, metabolism and function in smokers and non-smokers. A study on smoking-discordant monozygous twins. *Acta Physiol. Scand.* 120, 343–352. doi: 10.1111/j.1748-1716.1984.tb07394.x
- Lauer, M. S., Pashkow, F. J., Larson, M. G., and Levy, D. (1997). Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. *Circulation* 96, 897–903. doi: 10.1161/01.CIR.96.3.897
- Lauria, V. T., Sperandio, E. F., de Sousa, T. L., de Oliveira Vieira, W., Romiti, M., de Toledo Gagliardi, A. R., et al. (2017). Evaluation of dose-response relationship between smoking load and cardiopulmonary fitness in adult smokers: a cross-sectional study. *Rev. Port. Pneumol.* 23, 79–84. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.11.007
- Laustiola, K. E., Lassila, R., and Nurmi, A. K. (1988). Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 426–430. doi: 10.1038/clpt.1988.175
- Lawler, J. M., and Powers, S. K. (1998). Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. *Can. J. Appl. Physiol.* 23, 23–55. doi: 10.1139/h98-002
- Leary, P. J. (2016). Causality, correlation, and cardiac disease: does smoking cause cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction? *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9:e005441. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005441
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., et al. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 380, 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
- Lewis, P., and O'Halloran, K. D. (2016). Diaphragm muscle adaptation to sustained hypoxia: lessons from animal models with relevance to high altitude and chronic respiratory diseases. *Front. Physiol.* 7:623. doi: 10.3389/fphys.2016.00623
- Liebow, A. A. (1959). Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 80, 67–93. doi: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.67
- Lindenmaier, T. J., Kirby, M., Paulin, G., Mielniczuk, L., Cunningham, I. A., Mura, M., et al. (2016). Pulmonary artery abnormalities in ex-smokers with and without airflow obstruction. *COPD* 13, 224–234. doi: 10.3109/15412555.2015.1074666
- Liu, H., Ding, L., Zhang, Y., and Ni, S. (2014). Circulating endothelial microparticles involved in lung function decline in a rat exposed in cigarette smoke maybe from apoptotic pulmonary capillary endothelial cells. *J. Thorac. Dis.* 6, 649–655. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.26
- Liu, Y., Pleasants, R. A., Croft, J. B., Wheaton, A. G., Heidari, K., Malarcher, A. M., et al. (2015). Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 10, 1409–1416. doi: 10.2147/COPD.S82259
- Liu, Q., Xu, W. G., Luo, Y., Han, F. F., Yao, X. H., Yang, T. Y., et al. (2011). Cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of USP-19 via p38 and ERK MAPKs. *J. Cell. Biochem.* 112, 2307–2316. doi: 10.1002/jcb.23151
- Madani, A., Alack, K., Richter, M. J., and Krüger, K. (2018). Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J. Inflamm. Res.* 11, 155–167. doi: 10.2147/JIR.S141149
- Maehara, K., Riley, M., Galassetti, P., Barstow, T. J., and Wasserman, K. (1997). Effect of hypoxia and carbon monoxide on muscle oxygenation during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 229–235. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001317
- Mahmariyan, J. J., Moyé, L. A., Nasser, G. A., Nagueh, S. F., Bloom, M. F., Benowitz, N. L., et al. (1997). Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30, 125–130.
- Martinez, C. H., Murray, S., Barr, R. G., Bleecker, E., Bowler, R. P., Christenson, S. A., et al. (2017). Respiratory symptoms items from the COPD assessment test identify ever-smokers with preserved lung function at higher risk for poor respiratory outcomes. An analysis of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study cohort. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14, 636–642. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-815OC
- Mendonca, G. V., Pereira, F. D., and Fernhall, B. (2011). Effects of cigarette smoking on cardiac autonomic function during dynamic exercise. *J. Sports Sci.* 29, 879–886. doi: 10.1080/02640414.2011.572991
- Misigoj-Durakovic, M., Bok, D., Soric, M., Dizdar, D., Durakovic, Z., and Jukic, I. (2012). The effect of cigarette smoking history on muscular and cardiorespiratory endurance. *J. Addict. Dis.* 31, 389–396. doi: 10.1080/10550887.2012.735567
- Miyatake, N., Numata, T., Nishii, K., Sakano, N., Suzue, T., Hirao, T., et al. (2011). Relation between cigarette smoking and ventilatory threshold in the Japanese. *Environ. Health Prev. Med.* 16, 185–190. doi: 10.1007/s12199-010-0178-6
- Mobarrez, F., Antoniewicz, L., Bosson, J. A., Kuhl, J., Pisetsky, D. S., and Lundbäck, M. (2014). The effects of smoking on levels of endothelial progenitor cells and microparticles in the blood of healthy volunteers. *PLoS One* 9:e90314. doi: 10.1371/journal.pone.0090314
- Mohamed Hoessein, F. A., de Jong, P. A., Lammers, J. W., Mali, W. P., Mets, O. M., Schmidt, M., et al. (2014). Contribution of CT quantified emphysema, air trapping and airway wall thickness on pulmonary function in male smokers with and without COPD. *COPD* 11, 503–509. doi: 10.3109/15412555.2014.933952
- Montero, D. (2015). The association of cardiorespiratory fitness with endothelial or smooth muscle vasodilator function. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 22, 1200–1211. doi: 10.1177/2047487314553780
- Montes de Oca, M., Loeb, E., Torres, S. H., De Sanctis, J., Hernández, N., and Tálamo, C. (2008). Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest* 133, 13–18. doi: 10.1378/chest.07-1592
- Morse, C. I., Pritchard, L. J., Wüst, R. C., Jones, D. A., and Degens, H. (2008). Carbon monoxide inhalation reduces skeletal muscle fatigue resistance. *Acta Physiol.* 192, 397–401. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01757.x
- Moylan, S., Jacka, F. N., Pasco, J. A., and Berk, M. (2012). Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies. *BMC Med.* 10:123. doi: 10.1186/1741-7015-10-123
- Muller, P. T., Utida, K. A. M., Augusto, T. R. L., Spreafico, M. V. P., Mustafa, R. C., Xavier, A. W., et al. (2018). Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir. Med.* 145, 101–109. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.014
- Mündel, T., and Jones, D. A. (2006). Effect of transdermal nicotine administration on exercise endurance in men. *Exp. Physiol.* 91, 705–713. doi: 10.1113/expphysiol.2006.033373
- Nadruz, W., Claggett, B., Gonçalves, A., Querejeta-Roca, G., Fernandes-Silva, M. M., Shah, A. M., et al. (2016). Smoking and cardiac structure and

- function in the elderly: the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9:e004950. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004950
- Nana-Sinkam, S. P., Lee, J. D., Sotto-Santiago, S., Stearman, R. S., Keith, R. L., Choudhury, Q., et al. (2007). Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 676–685. doi: 10.1164/rccm.200605-724OC
- Neves, C. D., Lacerda, A. C., Lage, V. K., Lima, L. P., Tossige-Gomes, R., Fonseca, S. E., et al. (2016). Oxidative stress and skeletal muscle dysfunction are present in healthy smokers. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 49:e5512. doi: 10.1590/1414-431x20165512
- Nogueira, L., Trisko, B. M., Lima-Rosa, F. L., Jackson, J., Lund-Palau, H., Yamaguchi, M., et al. (2018). Cigarette smoke directly impairs skeletal muscle function through capillary regression and altered myofibre calcium kinetics in mice. *J. Physiol.* 596, 2901–2916. doi: 10.1113/JP275888
- Oliveira, M. F., Zelt, J. T., Jones, J. H., Hirai, D. M., O'Donnell, D. E., Verges, S., et al. (2015). Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Front. Physiol.* 5:514. doi: 10.3389/fphys.2014.00514
- Orlander, J., Kiessling, K. H., and Larsson, L. (1979). Skeletal muscle metabolism, morphology and function in sedentary smokers and nonsmokers. *Acta Physiol. Scand.* 107, 39–46. doi: 10.1111/j.1748-1716.1979.tb06440.x
- Papathanasiou, G., Georgakopoulos, D., Georgoudis, G., Spyropoulos, P., Perrea, D., and Evangelou, A. (2007). Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 14, 646–652. doi: 10.1097/HJR.0b013e3280ecfe2c
- Payne, J. R., Eleftheriou, K. I., James, L. E., Hawe, E., Mann, J., Stronge, A., et al. (2006). Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart* 92, 1784–1788. doi: 10.1136/hrt.2006.088294
- Petersen, A. M., Magkos, F., Atherton, P., Selby, A., Smith, K., Rennie, M. J., et al. (2007). Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293, E843–E848. doi: 10.1152/ajpendo.00301.2007
- Pike, D., Kirby, M., Guo, F., McCormack, D. G., and Parraga, G. (2015). Ventilation heterogeneity in ex-smokers without airflow limitation. *Acad. Radiol.* 22, 1068–1078. doi: 10.1016/j.acra.2015.04.006
- Raju, S. V., Solomon, G. M., Dransfield, M. T., and Rowe, S. M. (2016). Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in chronic bronchitis and other diseases of mucus clearance. *Clin. Chest Med.* 37, 147–158. doi: 10.1016/j.ccm.2015.11.003
- Regan, E. A., Lynch, D. A., Curran-Everett, D., Curtis, J. L., Austin, J. H., Grenier, P. A., et al. (2015). Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern. Med.* 175, 1539–1549. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2735
- Rennard, S. I., and Drummond, M. B. (2015). Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 385, 1778–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60647-X
- Rhee, C. K., Kim, K., Yoon, H. K., Kim, J. A., Kim, S. H., Lee, S. H., et al. (2017). Natural course of early COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 12, 663–668. doi: 10.2147/COPD.S122989
- Rizzi, M., Tarsia, P., La Spina, T., Cristiano, A., Frassanito, F., Macaluso, C., et al. (2016). A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 231, 1–6. doi: 10.1016/j.resp.2016.05.010
- Rodrigues, F. M., Loeckx, M., Hornikx, M., Van Remoortel, H., Louvaris, Z., Demeyer, H., et al. (2018). Six years progression of exercise capacity in subjects with mild to moderate airflow obstruction, smoking and never smoking controls. *PLoS One* 13:e0208841. doi: 10.1371/journal.pone.0208841
- Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D., and Reznick, A. Z. (2012). Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1259, 47–53. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06532.x
- Roman, M. A., Rossiter, H. B., and Casaburi, R. (2016). Exercise, ageing and the lung. *Eur. Respir. J.* 48, 1471–1486. doi: 10.1183/13993003.00347-2016
- Ross, J. C., Castaldi, P. J., Cho, M. H., Hersh, C. P., Rahaghi, F. N., Sánchez-Ferrero, G. V., et al. (2018). Longitudinal modeling of lung function trajectories in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198, 1033–1042. doi: 10.1164/rccm.201707-1405OC
- Ryan, B. J., Goodrich, J. A., Schmidt, W., Kane, L. A., and Byrnes, W. C. (2016). Ten days of intermittent, low-dose carbon monoxide inhalation does not significantly alter hemoglobin mass, aerobic performance predictors, or peak-power exercise tolerance. *Int. J. Sports Med.* 37, 884–889. doi: 10.1055/s-0042-108197
- Santos, S., Peinado, V. I., Ramírez, J., Melgosa, T., Roca, J., Rodríguez-Roisin, R., et al. (2002). Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 19, 632–638. doi: 10.1183/09031936.02.00245902
- Saruya, S., Matsuoka, S., Yamashiro, T., Matsushita, S., Fujikawa, A., Yagihashi, K., et al. (2016). Quantitative CT measurements of small pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease: do they change on follow-up scans? *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 36, 211–217. doi: 10.1111/cpf.12215
- Saruya, S., Yamashiro, T., Matsuoka, S., Matsushita, S., Yagihashi, K., and Nakajima, Y. (2017). Decrease in small pulmonary vessels on chest computed tomography in light smokers without COPD: an early change, but correlated with smoking index. *Lung* 195, 179–184. doi: 10.1007/s00408-017-9985-5
- Sashidhar, K., Gulati, M., Gupta, D., Monga, S., and Suri, S. (2002). Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HCRT. *Acta Radiol.* 43, 60–65. doi: 10.1080/028418502127347457
- Scallan, C., Doonan, R. J., and Daskalopoulou, S. S. (2010). The combined effect of hypertension and smoking on arterial stiffness. *Clin. Exp. Hypertens.* 32, 319–328. doi: 10.3109/10641960903443558
- Schiess, R., Senn, O., Fischler, M., Huber, L. C., Vatanadara, S., Speich, R., et al. (2010). Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study. *Chest* 138, 1086–1092. doi: 10.1378/chest.09-2962
- Schmekel, B., Blomstrand, P., and Venge, P. (2013). Serum lysozyme - a surrogate marker of pulmonary microvascular injury in smokers? *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 33, 307–312. doi: 10.1111/cpf.12029
- Schweitzer, K. S., Hatoum, H., Brown, M. B., Gupta, M., Justice, M. J., Beteck, B., et al. (2011). Mechanisms of lung endothelial barrier disruption induced by cigarette smoke: role of oxidative stress and ceramides. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Phys.* 301, L836–L846. doi: 10.1152/ajplung.00385.2010
- Soriano, J. B., Polverino, F., and Cosio, B. G. (2018). What is early COPD and why is it important? *Eur. Respir. J.* 52:1801448. doi: 10.1183/13993003.01448-2018
- Steffl, M., Bohannon, R. W., Petr, M., Kohlikova, E., and Holmerova, I. (2015). Relation between cigarette smoking and sarcopenia: meta-analysis. *Physiol. Res.* 64, 419–426.
- Talukder, M. A., Johnson, W. M., Varadharaj, S., Lian, J., Kearns, P. N., El-Mahdy, M. A., et al. (2011). Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 300, H388–H396. doi: 10.1152/ajpheart.00868.2010
- Tan, J., Xiong, B., Zhu, Y., Yao, Y., Qian, J., Rong, S., et al. (2019). Carotid body enlargement in hypertension and other comorbidities evaluated by ultrasonography. *J. Hypertens.* 37, 1455–1462. doi: 10.1097/HJH.0000000000002068
- Telenga, E. F., Oudkerk, M., Ooijen, P. M. A., Vliegenthart, R., Hacken, N. H. T., Postma, D. S., et al. (2017). Airways wall thickness on HRCT scans decreases with age and increases with smoking. *BMC Pulm. Med.* 17:27. doi: 10.1186/s12890-017-0363-0
- Tello, A., Marín, F., Roldán, V., Lorenzo, S., Moltó, J. M., and Sogorb, F. (2005). Influence of smoking habit on cardiac functional capacity and diastolic function in healthy people. *Int. J. Cardiol.* 98, 517–518. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.11.025
- Turner, J. A., and McNicol, M. W. (1993). The effect of nicotine and carbon monoxide on exercise performance in normal subjects. *Respir. Med.* 87, 427–431. doi: 10.1016/0954-6111(93)90068-B
- Vieira Ramos, G., Choqueta de Toledo-Arruda, A., Maria Pinheiro-Dardis, C., Liyoko Suehiro, C., Luiz de Russo, T., Vieira, R. P., et al. (2018). Exercise prevents diaphragm wasting induced by cigarette smoke through modulation of antioxidant genes and metalloproteinases. *Biomed. Res. Int.* 2018:5909053. doi: 10.1155/2018/5909053
- Vogel, J. A., and Gleser, M. A. (1972). Effect of carbon monoxide on oxygen transport during exercise. *J. Appl. Physiol.* 32, 234–239. doi: 10.1152/jappl.1972.32.2.234
- Walter Barbosa, G., Neder, J. A., Utida, K., O'Donnell, D. E., and de Tarso Müller, P. (2017). Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry. *Eur. Respir. J.* 49:1602511. doi: 10.1183/13993003.02511-2016

- Ward, D. S., Dahan, A., and Teppema, L. (2005). *Pharmacology and pathophysiology of the control of breathing*. Boca Raton: Taylor & Francis.
- Weatherald, J., Sattler, C., Garcia, G., and Laveneziana, P. (2018). Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur. Respir. J.* 51:1700860. doi: 10.1183/13993003.00860-2017
- Weissmann, N., Grimminger, F., and Seeger, W. (2012). Smoking: Is it a risk factor for pulmonary vascular diseases? *Pulm. Circ.* 2, 395–396. doi: 10.4103/2045-8932.105027
- Woodruff, P. G., Barr, R. G., Bleecker, E., Christenson, S. A., Couper, D., Curtis, J. L., et al. (2016). Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N. Engl. J. Med.* 374, 1811–1821. doi: 10.1056/NEJMoa1505971
- World Health Organization (2010). Global recommendations on physical activity for health [pp. 1 online resource (1 PDF file (58 pages))]. Available at: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/ (Accessed May, 2019).
- World Health Organization (2011). WHO report on the global tobacco epidemic. Available at: https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/ (Accessed April, 2019).
- Wüst, R. C., Degens, H., and Jones, D. A. (2008a). Muscle function in smokers: clearing up the smoke. *Chest* 134, 219–220. author reply 220. doi: 10.1378/chest.08-0564
- Wüst, R. C., Gibbings, S. L., and Degens, H. (2009). Fiber capillary supply related to fiber size and oxidative capacity in human and rat skeletal muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 645, 75–80. doi: 10.1007/978-0-387-85998-9_12
- Wüst, R. C., Jaspers, R. T., van der Laarse, W. J., and Degens, H. (2008b). Skeletal muscle capillarization and oxidative metabolism in healthy smokers. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33, 1240–1245. doi: 10.1139/H08-116
- Wüst, R. C., Morse, C. I., de Haan, A., Rittweger, J., Jones, D. A., and Degens, H. (2008c). Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. *Eur. J. Appl. Physiol.* 104, 103–110. doi: 10.1007/s00421-008-0792-9
- Yilmaz, A., Yalta, K., Turgut, O. O., Yilmaz, M. B., Erdem, A., Karadas, F., et al. (2007). The effect of smoking on cardiac diastolic parameters including Vp, a more reliable and newer parameter. *Cardiol. J.* 14, 281–286.
- Zavorsky, G. S., Smoliga, J. M., Longo, L. D., Uhanowsky, K. A., Cadman, C. R., Duffin, J., et al. (2012). Increased carbon monoxide clearance during exercise in humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44, 2118–2124. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182602a00
- Zhu, X., Heunks, L. M., Versteeg, E. M., van der Heijden, H. F., Ennen, L., van Kuppevelt, T. H., et al. (2005). Hypoxia-induced dysfunction of rat diaphragm: role of peroxynitrite. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 288, L16–L26. doi: 10.1152/ajplung.00412.2003
- Zvolensky, M. J., Leen-Feldner, E. W., Feldner, M. T., Bonn-Miller, M. O., Lejuez, C. W., Kahler, C. W., et al. (2004). Emotional responding to biological challenge as a function of panic disorder and smoking. *J. Anxiety Disord.* 18, 19–32. doi: 10.1016/j.janxdis.2003.07.004

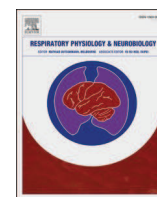
Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Muller, Barbosa, O'Donnell and Neder. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Physiology & Neurobiology

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

Short communication

A new ventilatory efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD smokers

Paulo de Tarso Muller^{a,*}, Gerson Gatass Orro^a, Gisele Walter Barbosa^a, Erlandson Saraiva^b^a Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Respiratory Division, Dept of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil^b Mathematical Institute, Department of Statistics, Federal University of Mato Grosso do Sul (HUMAP), Campo Grande, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Smokers
Lung diffusion capacity
Ventilatory efficiency
Accuracy
Exercise

ABSTRACT

In smokers without manifest airway obstruction, early emphysema and endothelial dysfunction has been related to minute-ventilation/carbon dioxide output ratio ($V'_E/V'CO_2$). Thus, smokers with reduced lung carbon monoxide diffusion capacity (D_{LCO}) have a heightened $V'_E/V'CO_2$ ratio. We hypothesized that ventilatory inefficiency could contribute to the suspicion of impaired diffusive capacity in the absence of significant airway obstruction. Thus, 15 smokers with impaired D_{LCO} were compared to 15 smokers with normal D_{LCO} . Accuracy through sensibility and specificity for $V'_E/V'CO_2$ slope and nadir was compared with a new index for ventilatory efficiency ($\eta V'_E\%$), to uncover early diffusive changes in smokers without COPD.

1. Introduction

In smokers without significant airway obstruction and otherwise reduced pulmonary diffusion capacity (D_{LCO}), there is evidence of mild emphysema and/or pulmonary microvascular disease (Alcaide et al., 2017; Muller et al., 2019). Of note, endothelial dysfunction has been related to minute-ventilation/carbon dioxide output ratio ($V'_E/V'CO_2$), denoting an index of “excess” ventilation (Gläser et al., 2011). Moreover, smokers with reduced D_{LCO} have a heightened $V'_E/V'CO_2$ ratio (Walter Barbosa et al., 2017), partly due to impairment in capillary recruitment during exercise (Rizzi et al., 2016). Impaired D_{LCO} /alveolar volume ratio (D_{LCO}/VA) is a critical marker of pulmonary microangiopathy (Neder et al., 2019). Thus, we hypothesized that markers of ventilatory inefficiency could contribute to the suspicion of reduced D_{LCO} in the absence of airway obstruction. Accordingly, the current study intends to compare usual indices with a new index for ventilatory efficiency ($\eta V'_E\%$), to uncover early diffusive changes in smokers without COPD. The index was recently described (Muller and Saraiva, 2021) and proven to be sensitive to the progressive reduction in airflow and D_{LCO} , depending on the severity of COPD.

2. Material and methods

2.1. Participants and study design

This prospective study strictly follows good medical practices and the Helsinki declaration and was approved by the ethical committee of our institution (CAE number 50088015.1.0000.0021). We assessed current smokers and included individuals who failed to achieve any spirometric criteria for airflow limitation (FEV_1/FVC ratio, FEV_1 , and $FEF_{25-75\%}$). In addition, subjects with D_{LCO} below the lower limit of normality (LLN) were included. Among other inclusion criteria were aged over 30 years, tobacco consumption >10 pack-years and, clinical stability for at least 30 days. Exclusion criteria included COPD, heart failure, asthma, neuromuscular/orthopedic dysfunction, or any comorbidity that could interfere with exercise, except for controlled systemic hypertension. Consecutively enrolled subjects were scheduled over a maximum of two weeks.

2.2. Pulmonary function testing (PFTs)

Baseline PFTs were performed in accordance with accepted standards (Miller et al., 2005; Neder et al., 2019) and carried out with a Vmax™ 22 system (SensorMedics™, Yorba Linda, CA, USA). The D_{LCO}

* Corresponding author at: Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79080-090, Campo Grande, Brazil.

E-mail addresses: paulo.muller@ufms.br (P.T. Muller), gersonorro@yahoo.com.br (G.G. Orro), gisele_walter@hotmail.com (G.W. Barbosa), erlandson.saraiva@ufms.br (E. Saraiva).

<https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103670>

Received 17 February 2021; Received in revised form 15 March 2021; Accepted 30 March 2021

Available online 1 April 2021

1569-9048/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1

Results for clinical characteristics, PFTs, CPET and ventilatory efficiency values in comparing non-COPD smokers groups with DLco \geq LLN (n = 15) or < LLN (n = 15). Results are depicted as average \pm standard deviation (range).

Results	Smokers DLco \geq LLN	Smokers DLco < LLN	p-value
Clinical characteristics			
Age, yrs	54 \pm 8(41–69)	54 \pm 7(46–66)	0.849
Sex (M/F), n	8/7	6/9	0.715
Weight, kg	74 \pm 10(55–89)	68 \pm 15(52–96)	0.140
Hight, cm	165 \pm 7(153–176)	164 \pm 9(151–180)	0.808
BMI, kg m ⁻²	27 \pm 4(22–34)	25 \pm 4(19–36)	0.135
Pack-year	49 \pm 35(20–144)	41 \pm 16(25–80)	0.834
mMRC, units	0.3 \pm 0.5(0–1)	0.4 \pm 0.7(0–2)	0.918
Hb, g%	15 \pm 1(13–17)	15 \pm 2(12–17)	0.570
Lung function			
FEV ₁ , (% Pred)	95 \pm 14(68–122)	93 \pm 12(96–120)	0.611
FVC, (% Pred)	97 \pm 11(74–114)	95 \pm 12(91–123)	0.664
FEV ₁ / FVC, %	79 \pm 6(70–88)	78 \pm 5(70–89)	0.838
FEF _{25–75%} , (% Pred)	121 \pm 47(68–187)	119 \pm 33(78–172)	0.740
DLco, mL min mmHg	25 \pm 5(18–33)	19 \pm 4(10–24)	<0.001
DLco, %pred	95 \pm 10(81–115)	71 \pm 9(52–80)	<0.001
Kco, mL min mmHg L	4.7 \pm 0.4(4.1–5.4)	3.9 \pm 0.7(3.5–6.1)	<0.001
Kco, %pred	100 \pm 11(83–120)	81 \pm 11(65–112)	<0.001
TLC, %pred	94 \pm 18(63–123)	95 \pm 14(74–121)	0.864
RV, %pred	90 \pm 43(21–140)	90 \pm 32(46–153)	0.962
RV/TLC, %	29 \pm 10(10–47)	30 \pm 8(20–45)	0.809
R5	3.2 \pm 0.7(2.3–4.6)	3.3 \pm 0.9(1.9–4.9)	0.900
R20	3.1 \pm 0.5(2.4–4.3)	3.0 \pm 0.5(2.3–4.0)	0.460
R20-R5	-0.1 \pm 0.7(-1.4/0.9)	-0.3 \pm 0.9(-1.7/1.2)	0.562
X5	-1.1 \pm 0.1(-2/-5)	-1.1 \pm 0.3(-1.7/-0.6)	0.792
Cardiopulmonary exercise testing			
V _{O₂} , L min	1.6 \pm 0.4(1.14–2.60)	1.4 \pm 0.4(0.8–2.2)	0.142
V _{O₂} , mL min ⁻¹ kg ⁻¹	22 \pm 5(15–32)	21 \pm 5(13–31)	0.560
V _{O₂} , % pred	101 \pm 17(65–129)	94 \pm 18(52–130)	0.258
Power, watts	105 \pm 22(73–161)	92 \pm 23(49–130)	0.118
Power, %pred	83 \pm 10(66–112)	74 \pm 11(52–94)	0.030
HR, beats min ⁻¹	146 \pm 18(123–174)	137 \pm 14(106–159)	0.156
V _{O₂} /HR, mL beat ⁻¹	11.3 \pm 2.4(8–15)	10.4 \pm 3.3(6–18)	0.399
SAP, mm Hg	194 \pm 21(150–220)	174 \pm 35(130–230)	0.071
DAP, mm Hg	109 \pm 32(60–138)	97 \pm 15(70–130)	0.134
V _E , L min ⁻¹	56 \pm 15(41–92)	51 \pm 12(30–73)	0.256
V _T , L	1.9 \pm 0.5(1.2–3.0)	1.5 \pm 0.4(0.8–2.2)	0.081
f _R , breaths min ⁻¹	32 \pm 5(23–41)	34 \pm 5(22–42)	0.297
V _E / V _{O₂}	35 \pm 5(28–50)	40 \pm 15(30–78)	0.229
V _E / V _{CO₂}	30 \pm 3(25–39)	32 \pm 2(28–37)	0.030
P _{ET} CO ₂ , mm Hg	40 \pm 4(31–47)	38 \pm 3(34–44)	0.132
Δ IC (peak-rest), L	-81 \pm 261(-0.5/0.4)	13 \pm 309(-0.6/0.4)	0.435
IC/TLC, %	57 \pm 15(25–88)	49 \pm 7(37–63)	0.080
SpO ₂ , %	97 \pm 0.8(96–98)	97 \pm 0.7(96–98)	0.821
Borg score (breathlessness)	7 \pm 3(5–10)	7 \pm 2(5–9)	0.796
Borg score (leg fatigue)	7 \pm 3(5–10)	8 \pm 1(6–10)	0.198
V_E-V_{CO₂} and Ventilatory Efficiency			
V _E -V _{CO₂} nadir	27 \pm 2(24–32)	28 \pm 2(25–32)	0.036
V _E -V _{CO₂} slope	27 \pm 3(23–33)	28 \pm 3(21–32)	0.080
CO ₂ output constant-rate, L	3.3 \pm 0.7(2.3–4.5)	2.8 \pm 0.8(1.6–4.2)	0.030
η V _E , %	14 \pm 2(9–18)	12 \pm 3(7–15)	0.004

Abbreviations: BMI body mass index; mMRC modified Medical Research Council; FEV₁ forced expiratory volume in one second; FVC forced vital capacity; DLco carbon monoxide diffusion capacity; TLC total lung capacity; RV residual volume; ; Rresistance; V_{O₂} oxygen uptake; HR heart rate; SAP systolic arterial pressure DAP, diastolic arterial pressure; IC inspiratory capacity; SpO₂ digital oximetry; η V_E ventilatory efficiency.

was collected through the 10 s single-breath technique on a previously calibrated COSMED™ PFT system (COSMED™, Italy, 2014). All lung function tests were referenced to Brazilian predicted values. (Neder et al., 1999; Pereira et al., 2007)

2.3. Cardiopulmonary exercise testing (CPET)

CPET details were previously described. (Muller and Saraiva, 2021) Briefly, the exercise protocol was based on one-minute step-wise increments, with work-rate increases of 10–15 W \cdot min⁻¹, up to maximum tolerance, preceded by a 2-min rest period and a 2-min unloaded warm-up stage, and followed by a 2-min active recovery. Breath-by-breath oxygen consumption (V_{O₂}), exhaled carbon dioxide (V_{CO₂}), minute-volume (V_E), and their respiratory rate (f_R) and tidal

volume (V_T) components were measured using a Vmax™ 29 Encore metabolic system (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA), integrated to an electromagnetic braked cycle ergometer, model Vsprint-200p (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA).

2.4. Data analysis and statistics

The V_E/V_{CO₂} slope was calculated by linear regression for averaged 10 s row data, including anaerobic threshold up to peak, as recommended (Peterman et al., 2020). V_E-V_{CO₂} nadir and peak were also calculated. The new index (η V_E,%) was calculated from a V_{CO₂} - log₁₀^{V_E} plot. The resultant plotted signal is described by the quadratic function V_{CO₂} = a \cdot V_E² + b \cdot V_E + c, with the final component performing as a linear function (b \cdot V_E + c). We termed this slope coefficient

Table 2

ROC and Logistic Regression modeling results for V'_E/VCO_2 nadir, V'_E/VCO_2 slope, and $\eta V'_E$ for correct classification of smokers with $DLco < LLN$.

Statistics	Value
Receiver O. Curve	
V'_E/VCO_2 nadir	
Cut-off	28
Sensibility,%	80
Especificity,%	67
AUC, $\ast 10^{-2}$	73*
V'_E/VCO_2 slope	
Cut-off	27
Sensibility,%	80
Especificity,%	72
AUC, $\ast 10^{-2}$	73*
$\eta V'_E$, %	
Cut-off	13
Sensibility,%	87
Especificity,%	73
AUC, $\ast 10^{-2}$	82**
Logistic Regression	
Model 0	
V'_E/VCO_2 nadir, %	73
Model 1	
V'_E/VCO_2 slope, %	73
Model 3	
($\eta V'_E$), %	77
Model 4	
V'_E/VCO_2 nadir+ $\eta V'_E$, %	77
Model 5	
V'_E/VCO_2 slope+ $\eta V'_E$, %	77

AUC, area under the curve; ROC, receiver operating characteristic.

* $p=0.030$.

** $p=0.002$.

(b) as the CO_2 output constant-rate (CO_2 -CR). Thus, ventilatory efficiency could be calculated as $\eta V'_E = (CO_2\text{-CR}/MVV \text{ predicted} \cdot 0.22 \cdot 0.863) \cdot 100$. A detailed description was recently published (Muller and Saraiva, 2021). Groups with $DLco \geq LLN$ and $DLco < LLN$ were compared with standard t-tests or the Mann-Whitney test for unpaired comparisons. Receiver Operating Characteristics (ROC) with respective sensitivity/specificity were determined. Considering a null hypothesis for value 0.600 and a value of 0.780 for the alternative hypothesis for a sample size estimative based on the area under the curve design (AUC), 14 subjects per group would attain a power of 0.81 for a type I error = 0.05. In addition, we performed a logistic regression using as a criterion the proportion of correct classification (PCC) for the $DLco < LLN$ group. The

higher the value, the better the model.

3. Results

Thirty smokers aged $54 \pm 8 (DLco \geq LLN)$ and $54 \pm 7 (DLco < LLN)$ were included ($p = 0.849$), comprising fifteen with $DLco < LLN$. Only lower peak work-rate (83 ± 10 vs 74 ± 11 % pred, $p = 0.03$) and higher peak V'_E/VCO_2 (30 ± 3 vs 32 ± 2 , $p = 0.03$) were found in the $DLco < LLN$ group (Table 1). In addition, only the $V'_E-V'CO_2$ nadir and $\eta V'_E$ (%) were significantly different between the groups ($p < 0.05$, Table 1). With respect to accuracy for correct classification of the $DLco < LLN$ group, the best overall classification was modestly better for $\eta V'_E$ (AUC = 0.820, $p = 0.002$ and PCC=77 %, Table 2). The combination of $V'_E-V'CO_2$ nadir or $V'_E-V'CO_2$ slope to $\eta V'_E$ did not increase accuracy for the models (Table 2). Cut-off values, and sensitivity/specificity details are depicted in Table 2. ROC for the three variables are represented in Fig. 1.

4. Discussion

The main contribution of this study is the potential usefulness of a new ventilatory efficiency index to identify early lung diffusive disturbances in smokers without obstructive lung disease during exercise. This could help unravel mechanisms in exercise evaluations that are otherwise close to normal in non-obstructive asymptomatic smokers. Even when we do not perform more refined studies for the small airways (occlusion volume or exercise flow-volume curves), the two groups are very concordant even for FEF_{25-75%} or airway resistance through impedance oscillometry. Nonetheless we could not exclude a low degree of emphysema, the presence of a significant difference in $DLco/VA$ (Kco) is highly suggestive of predominantly microvascular disease (Neder et al., 2019). It is uncertain why $\eta V'_E$ (%) was slightly better for predicting early lung diffusive disturbances. It is recognized that up-shifting of the V'_E/VCO_2 slope, dependent on increased ventilation-to-perfusion ratio, heightened chemosensitivity or hyperactivated ergoreceptors, could theoretically be hindered by ventilatory constraints (Neder et al., 2015). Accordingly, peak exercise inspiratory capacity/total lung capacity (IC/TLC) was marginally lower in the $DLco < LLN$ group ($p = 0.080$). Although V'_E/VCO_2 nadir is considered the most accurate approach to ventilatory efficiency, in the current study, this index showed slightly lower specificity. However, V'_E/VCO_2 nadir is less prompt to be affected by ventilatory constraints. We speculate, in addition, that a possible advantage of $\eta V'_E$ (%) would be an “normalization” to the CO_2 output rate (CO_2 -CR) for the individual predicted MVV, an effect similar to the use of the IC/TLC ratio for detecting dynamic hyperinflation.

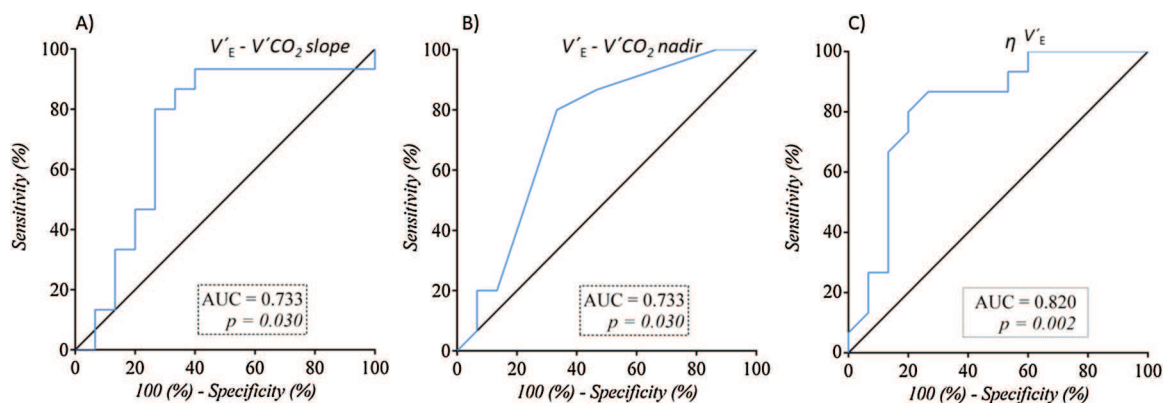


Fig. 1. Receiver operating curves and area under the curves for V'_E/VCO_2 slope (A), V'_E/VCO_2 nadir (B), and $\eta V'_E$ (C).

5. Conclusions

In conclusion, this study suggests that in asymptomatic smokers without significant obstructive airways disease, early diffusive abnormalities could be assessed with clinically acceptable accuracy, employing cut-off values for V_E/V_{CO_2} nadir and ηV_E .

Author's contributions to the study

Concept and design of the study: PTM. Acquisition of the data: GWB and GGO. Analysis of the data: PTM, ES, GWB. Drafting of the manuscript: PTM, GGO, GWB. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors. Approval of final manuscript: All authors.

Funding information

This study was partially funded by the Federal University of Mato Grosso do Sul and Hospital Maria Aparecida Pedrossian. Grant 71920.781.2238.30102019

Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ms Jussara Camargo for his kind assistance through the recruitment of subjects and technical assistance.

References

- Alcaide, A.B., Sanchez-Salcedo, P., Bastarrika, G., Campo, A., Berto, J., Ocon, M.D., Fernandez-Montero, A., Celli, B.R., Zulueta, J.J., de-Torres, J.P., 2017. Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 151 (2), 358–365.
- Gläser, S., Obst, A., Opitz, C.F., Dörr, M., Felix, S.B., Empen, K., Völzke, H., Ewert, R., Schäper, C., Koch, B., 2011. Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. *Respir. Res.* 12, 53.
- Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., et al., 2005. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26 (2), 319–338.
- Muller, P.T., Saraiva, E.F., 2021. Ventilatory inefficiency during graded exercise in copd: a pragmatic approach. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 41 (1), 103–109.
- Muller, P.T., Barbosa, G.W., O'Donnell, D.E., Neder, J.A., 2019. Cardiopulmonary and muscular interactions: potential implications for exercise (in)tolerance in symptomatic smokers without chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 10, 859.
- Neder, J.A., Andreoni, S., Peres, C., Nery, L.E., 1999. Reference values for lung function tests. Iii. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 32 (6), 729–737.
- Neder, J.A., Arbex, F.F., Alencar, M.C., O'Donnell, C.D., Cory, J., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2015. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage copd. *Eur. Respir. J.* 45 (2), 377–387.
- Neder, J.A., Berton, D.C., Muller, P.T., O'Donnell, D.E., 2019. Incorporating lung diffusing capacity for carbon monoxide in clinical decision making in chest medicine. *Clin. Chest Med.* 40 (2), 285–305.
- Pereira, C.A., Sato, T., Rodrigues, S.C., 2007. New reference values for forced spirometry in white adults in brazil. *J. Bras. Pneumol.* 33 (4), 397–406.
- Peterman, J.E., Grim, A.P., Kaminsky, L.A., Whaley, M.H., Fleenor, B.S., Harber, M.P., 2020. Methodological considerations for calculating ventilatory efficiency in healthy adults. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 27 (14), 1566–1567.
- Rizzi, M., Tarsia, P., La Spina, T., Cristiano, A., Frassanito, F., Macaluso, C., Airoldi, A., Vanni, S., Legnani, D., 2016. A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 231, 1–6.
- Walter Barbosa, G., Neder, J.A., Utida, K., O'Donnell, D.E., de Tarso Müller, P., 2017. Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry. *Eur. Respir. J.* 49 (3).



Paulo de Tarso Guerrero Muller <paulo.muller@ufms.br>

IMPORTANT PLEASE TAKE ACTION, Production has begun on your article [AMJMS_1657] in The American Journal of the Medical Sciences

1 mensagem

a.yonzon@elsevier.com <a.yonzon@elsevier.com>
Para: paulo.muller@ufms.br

15 de maio de 2022 00:57

Our reference: AMJMS 1657
Article reference: AMJMS_MAJ_21-1327
Article title: Pulmonary artery-to-aorta ratio on high-resolution computed tomography and exercise performance in systolic heart failure
To be published in: The American Journal of the Medical Sciences

Dear Prof. Muller,

Congratulations on your accepted paper! Thank you for choosing to publish in The American Journal of the Medical Sciences. Please read this e-mail carefully as it contains important information.

FINALIZE PUBLISHING YOUR ARTICLE:

We work hard to publish our authors' articles online as quickly as possible, so we're happy to report that processing of your manuscript has already begun. To ensure that we publish your article in accordance with your wishes, please now complete these forms

<http://authors.elsevier.com/authorforms/AMJMS1657/91875fac0f4b76124ea1c2f67339e8f9>

If this link does not work, please copy the entire URL (noting that it may run on to a second line in this message) into your browser. You should log in with your Elsevier Profile credentials, which you may have already created when submitting your article.

CHECK YOUR CONTACT DETAILS:

Please check that your details listed below are correct so we can contact you if needed:

Prof. Paulo T. Muller
Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP)
Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR)
Rua Filinto Müller S/N
Vila Ipiranga
79080-090 Campo Grande
Brazil
Phone: not available
Fax: not available
E-mail: paulo.muller@ufms.br

YOUR REFERENCE NUMBER:

To help us provide you with the best service, please make a note of your article's reference number AMJMS 1657 and quote it in all of your messages to us.

If you wish to find out more about the next steps in the publication process and for further help and / or information please visit our Author hub, link below:

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/34514/c/10532/supporthub/publishing/

Thank you for your cooperation.

Kind regards,

Aarti Yonzon
Data Administrator
Elsevier
E-Mail: a.yonzon@elsevier.com

HAVE QUESTIONS OR NEED ASSISTANCE?

For further assistance, Please feel free to talk to our Researcher support team via 24/7 live chat and e-mail or avail our phone support for 24/7. Please visit our Elsevier support Center where you can search for solutions on a range of topics and find answers to frequently asked questions, Get started here:

<http://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing>

Copyright © 2015 Elsevier B.V. | Privacy Policy <http://www.elsevier.com/privacypolicy>
Elsevier Limited, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, United Kingdom, Registration No. 1982084

The American Journal of the Medical Sciences
Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise Performance in Systolic Heart Failure
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise Performance in Systolic Heart Failure
Short Title:	Pulmonary Artery-to-Aorta ratio in Systolic Heart Failure
Article Type:	Letter to the Editor
Corresponding Author:	PAULO de TARSO MÜLLER, P.h.D Federal University of Mato Grosso do Sul: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande, Mato Grosso do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Mato Grosso do Sul: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	LEANDRO BASSO, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	LEANDRO BASSO, MSc GISELE WALTER BARBOSA, MSc Daniela Aleixo Ribeiro Fernandes, Professor PAULO de TARSO MÜLLER, P.h.D
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL

15 February 2021

To_ The Editor-in-Chief: THE AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES

Jesse Roman, MD
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA

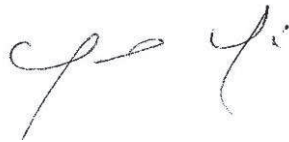
Ref: "Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise
Performance in Systolic Heart Failure"

Dear Professor **Roman**,

Please find enclosed this *Research Letter* for consideration of publication in the
THE AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES. We state that this is original work
which has not been submitted elsewhere. The authors have no conflict of
interest to declare.

Yours sincerely,

(on behalf of all co-authors)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paulo T Müller', written in a cursive style.

Prof. Paulo T Müller

RESEARCH LETTER

Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Exercise Performance in Systolic Heart Failure

Authorship order: Leandro Basso¹ MD, Gisele Walter Barbosa FT MSc, Daniela Aleixo Ribeiro Fernandes ^{1,2} MD DSc, Paulo T. Muller MD PhD¹

¹Federal 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.

²Cardiosul Center, Echocardiography Unit, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil.

Specific Author Contributions

Muller, PT: Study design, literature search, data collection, analysis of data, manuscript preparation and review; **Basso, L:** literature search, data collection, analysis of data, manuscript preparation and review; **Barbosa, GW:** Study design, literature search, data collection, analysis of data, manuscript review; **Aleixo, D:** Literature search, data collection, statistical approach and review. All the authors contributed to the writing and editing of the manuscript.

Research Support and grant

This study was partially supported by Federal University of Mato Grosso do Sul - UFMS - MEC- BRAZIL and Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP - BRAZIL).

Contact author address: P.T.Müller, DSc. Head, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR); Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS). Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79080-090, Campo Grande, Brazil. Phone: (+55-67) 33453149. FAX: (+55-67) 33453049. e-mail: paulo.muller@ufms.br

To the Editor:

The determinants of exercise intolerance in heart failure (HF) are multifactorial and remain still scarce in the evaluation of the role of thoracic vascular imaging in this regard. In smokers, for example, a reduction in lung cross-sectional area of vessels $<5\text{mm}$ in diameter (%CSA <5) was associated with a six-minute walk distance reduction.¹ In addition, the relationship between the pulmonary artery and aortic diameters (PA/Ao ratio) become a promising marker related to exercise capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.² Of note, one study showed a close relationship between PA/Ao ratio and %CSA <5 with hemodynamic variables regarded as crucial determinants of exercise capacity in pulmonary arterial hypertension (PAH).³ On the other hand, pulmonary vascular alterations with endothelial dysfunction would trigger other abnormalities, such as not smoking-related emphysema, by activation of apoptosis.⁴ Accordingly, emphysema-like physiological abnormalities during exercise in HF, such as dynamic hyperinflation and ventilatory constraints,⁵ were not yet addressed with detailed pulmonary imaging techniques in subjects without criteria for obstructive lung disease. Thus, this study aims to explore whether thoracic vascular imaging and emphysema metrics are related to metabolic, ventilatory and circulatory adjustments during incremental exercise, seeking to expand the monitoring capabilities of HF-associated vasculopathy and its consequences on physical activity.

In this prospective exploratory study, twenty subjects with stable systolic HF were evaluated, after individualized written consent and ethical approval on

our local committee (CAE number 02628218.0.0000.0021), in searching for detailed central vascular and emphysema metrics and possible significant correlation with exercise physiological measures on incremental clinical exercise testing (CPET). They were carefully managed by an experienced cardiologist. As main inclusion criteria, subjects with clinical stability and radiologic criteria for “dry lung” were admitted, and the absence of other important diseases, especially COPD, asthma, and diabetes mellitus, and readiness to perform all proposed tests were mandatory. They were asked to perform complete spirometry, Doppler echocardiography, lung high-resolution computed tomography, and an incremental CPET to maximal symptom-limited effort on the cycle ergometer. Transthoracic pulsed-wave Doppler-echocardiography was performed by a cardiologist-sonographer, and images and parameters were collected with a standard device (Affinity 70™, Koninklijke Philips N.V, Netherlands, 2017) and guideline recommendations.⁷ For CPET, the load on a cycle ergometer was set at 2-min unloading, followed by an increment by 10-20 watts each 2-min up to the maximal effort. Subjects were closely monitored for metabolic and ventilatory changes, and oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$), and minute ventilation (\dot{V}_E) were measured breath-by-breath with a calibrated system (Vmax 229™, Yorba Linda, EUA, CA, 2014). Heart rate (HR) and arrhythmia were monitored using an ECG system (Cardiosoft®, USA, 2012), integrated into the metabolic system, and programmed to control the electromagnetically braked cycle ergometer, model Vsprint-200p (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA). Continuous peripheral digital oximetry monitoring

(SpO₂) was performed by a DIXTAL DX2010 system (DIXTAL, Manaus, Brazil, 2010).⁶ The lung HRCT was performed with an Aquilion-64 device (Toshiba®, Japan, 2015), and three cross-sectional areas from apical-to-basal lobes were evaluated for quantification of total vessel area with diameter <5mm, between 5-10mm and <10mm, according to previously described technique.⁸ Briefly, CSA was derived from three plain CT axial slices: 1 cm above the upper margin of the aortic arch, 1 cm below the carina, and 1 cm below the right inferior pulmonary vein (ImageJ software, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). In addition, following recommended methods, pulmonary artery-to-aorta ratio, dominant right pulmonary vein diameter, and low attenuation area (LAA, % emphysema) were measured.^{3,9} Based on a previous study,³ and assuming a statistically significant coefficient of correlation >0.600, twenty subjects were predicted as a minimum suitable sample size to achieve study power=0.8 with an $\alpha=0.05$. Study sample normality distribution was assessed by Shapiro-Wilks method and Pearson product-moment or Spearman rho coefficients were calculated where appropriate.

Among the twenty evaluated subjects, there was a predominance of male gender and NYHA II clinical condition (75% for both). Detailed baseline clinico-demographic, lung function, echocardiographic, HRCT metrics and exercise data are depicted in Table 1. Only three subjects presented estimated pulmonary arterial systolic pressure >35mmHg by standard echocardiography. There was a significant inverse correlation between PA/Ao ratio with $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (% predicted, $r = -0.652$, $p=0.001$, Figure 1A) and Power (W_{peak} % predicted, $r = -0.635$, $p=0.003$,

Figure 1B), respectively. All further correlations among HRCT thoracic vascular diameter data and the selected peak exercise values were not statistically significant, including microvascular and emphysema analysis ($p > 0.05$ for all). In addition, careful HRCT examination doesn't uncover aortic or pulmonary aneurism.

This study was not designed to specifically diagnosis PAH in HF. However, the moderate-to-strong correlation of PA/Ao ratio and aerobic performance could uncover other chronic mechanisms beyond resting PAH detectable with echocardiography, as changes in pulmonary arterial distensibility and redistribution of blood flow from peripheral capillary loss or arterial constriction.⁹ Thus, despite the absence of overall important baseline PAH by echocardiography in this study, subclinical resting increased pulmonary arterial vascular resistance (PAVR) could hypothetically trigger increased exercise PAH, leading to lower aerobic performance during cycle ergometry. Accordingly, and based on the high predictive value of AP/Ao ratio in diagnosing rest HAP,¹⁰ the value of AP/Ao ratio in the prediction of exercise performance in HF should be broadly addressed in the future. Additionally, despite experimental studies showing low-grade, not smoking-related emphysema in HF,⁴ our data do not support an important degree of emphysema in HF subjects without spirometric criteria for obstructive lung disease. Notwithstanding, recent studies have pointed out abnormal dead-space ventilation associated with low-grade ventilatory constraints.⁵ Thus, probably

the effects of low-grade emphysema are not important determinants of exercise capacity in HFrEF.

As a limitation of this study, we point out the small number of subjects, despite based on adequate sample size calculation. In conclusion, routine measures of PA/Ao ratio as an “add-on” on chest imaging, would be valuable to predict lung circulatory abnormalities contributing to exercise intolerance in HFrEF. Specific cut-off values for PA/Ao ratio as a target marker for more severe lung circulatory compromising are warranted.

Aknowledgments

The authors would like to thank Dr. Délcio Gonçalves da Silva (MD) for his kindly assistance through the recruitment of subjects.

Data availability statement

The data are available upon request.

Funding

This research did not receive any specific grant in the public, commercial, or not-for-profit sectors, but was partially supported by Federal University of Mato Grosso do Sul - UFMS - MEC- BRAZIL and Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP - BRAZIL).

Conflict of interest statement

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

References

1. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):231-9. DOI: [10.1164/rccm.201301-0162OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0162OC)
2. Chung KS, Kim YS, Kim SK, et al. Functional and Prognostic Implications of the Main Pulmonary Artery Diameter to Aorta Diameter Ratio from Chest Computed Tomography in Korean COPD Patients. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154584. DOI: [10.1371/journal.pone.0154584](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154584)
3. Shimizu K, Tsujino I, Sato T, et al. Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur J Radiol*. 2017;96:31-8. DOI: [10.1016/j.ejrad.2017.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.09.010)
4. Giordano RJ, Lahdenranta J, Zhen L, et al. Targeted induction of lung endothelial cell apoptosis causes emphysema-like changes in the mouse. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29447-60. DOI: [10.1074/jbc.M804595200](https://doi.org/10.1074/jbc.M804595200)
5. Smith JR, Olson TP. Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Exp Physiol*. 2019;104(1):70-80. DOI: [10.1113/EP087183](https://doi.org/10.1113/EP087183)
6. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med*. 2018;145:101-9. DOI: [10.1016/j.rmed.2018.10.014](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.014)
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. DOI: [10.1016/j.echo.2005.10.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005)
8. Saruya S, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Yagihashi K, Nakajima Y. Decrease in Small Pulmonary Vessels on Chest Computed Tomography in Light Smokers Without COPD: An Early Change, but Correlated with Smoking Index. *Lung*. 2017;195(2):179-84. DOI: [10.1007/s00408-017-9985-5](https://doi.org/10.1007/s00408-017-9985-5)

9. Iyer KS, Newell JD, Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(6):652-61. DOI: [10.1164/rccm.201506-1196OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1196OC)
10. Shen Y, Wan C, Tian P, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e256. DOI: [10.1097/MD.0000000000000256](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000256)

Table and Figure

Table 1 Baseline clinical characteristics, lung function, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography and HRCT data. N=20.

Figure 1 Scatter plots representing the correlations between $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ % predicted (A) and W_{peak} % predicted (B) with Pulmonary Artery-to-Aorta ratio (PA/Ao) from HRCT for 20 subjects with stable HFrEF.

Table 1 Baseline clinical characteristics, lung function, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography and HRCT data. N=20.

Variables	Values
Clinical data	
Age, yrs	58±9
Gender M/F, (%)	65/35
BMI, kg/m ²	28±5
Smoking c/ex/n, (%)	20/40/40
NYHA I/II/III/IV, (%)	15/75/10/0
SAP, mmHg	128±20
DM, Y/N (%)	50/50
Hb, g/dL	13±1,4
MI, Y/N (%)	70/30
Valvulopathy, Y/N (%)	5/95
Rx, “dry lung” index	0,1±0,1
ACEI, (%)	65
Beta-blockers, (%)	90
Aldosterone antagonist, (%)	55
Lung Function	
DLco, % pred corr	65±13
FEV ₁ , (post), % pred	82±15
FVC, (post), % pred	84±14
VEF ₁ /CVF (pós), %	78±6
Cardiopulmonary exercise Test	
V̇O _{2peak} , L/min	1,1±0,3
V̇O _{2peak} , mL/kg/min	14,2±4,5
V̇O _{2peak} , % pred	66±17
W _{peak} , Watts	63±27
W, % pred	51±20
V _{E peak} , L	43±14
O ₂ -pulse _{peak} , mL/beat	9,8±2,7
VE/VCO _{2peak}	35±5
VE/VCO ₂ slope	33±6
Echocardiography	
EF, %	39±12
PSAP, mmHg	38±10
SDT, mm	1±0,2
PWST, mm	1±0,2
LVM, g	270±108
Thoracic HRCT	
%CSA< ₅ , mm ²	0,6±0,3
%CSA ₅₋₁₀ , mm ²	0,1±0,1
%CSA< ₁₀ , mm ²	0,7±0,3
AP/Ao, cm	0,8±0,1
RPV, cm	1,4±0,3
LAA<-950, UH	2,1±4,6

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; Smoking c/ex/n (current/ex smoker /never smoked); Hb: hemoglobin; SAP: systolic blood pressure; Rx “dry lung” index (normal<0,5); MI: myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; FEV₁: forced expired volume in the first second; FVC: forced vital capacity; V̇O₂: oxygen uptake; EF: ejection fraction; PSAP: pulmonary artery systolic pressure; LVST: diastolic septum thickness; LVPWST: left ventricular thickness of the posterior wall; LVM: left ventricular mass; CSA: cross sectional area; AP/Ao: pulmonary-to-aorta ratio; RVP: right inferior pulmonary vein; LAA: low pulmonary attenuation; HRCT: high resolution computed tomography.

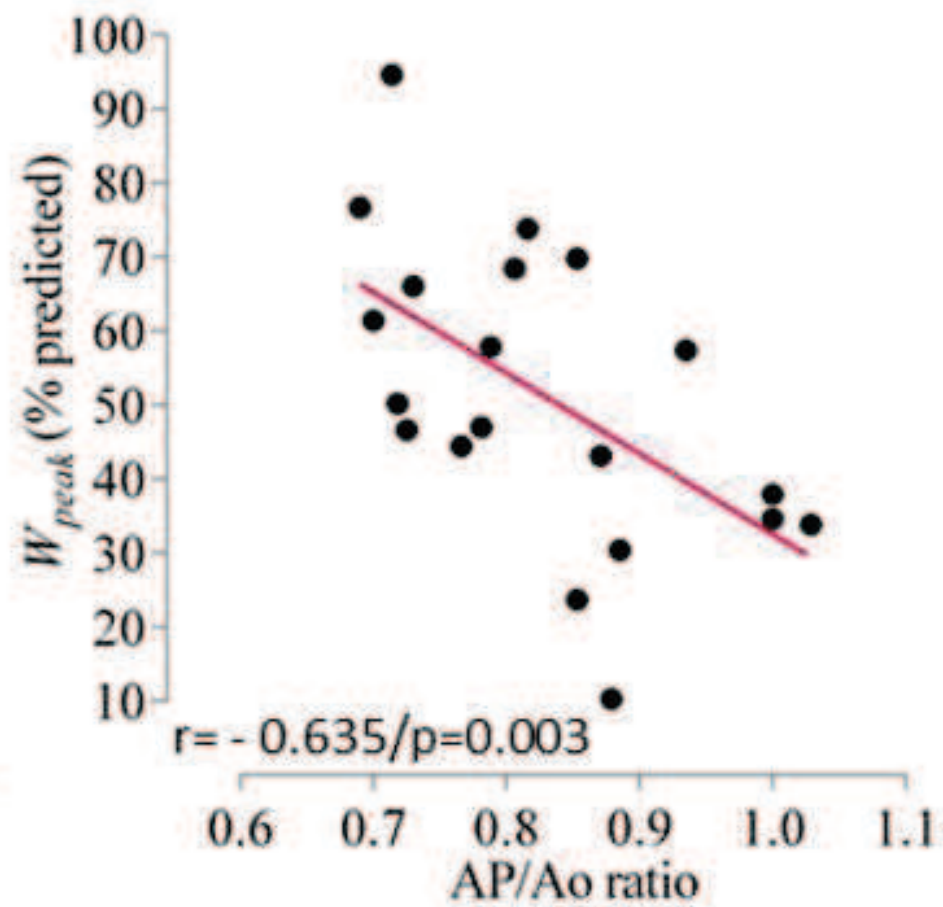
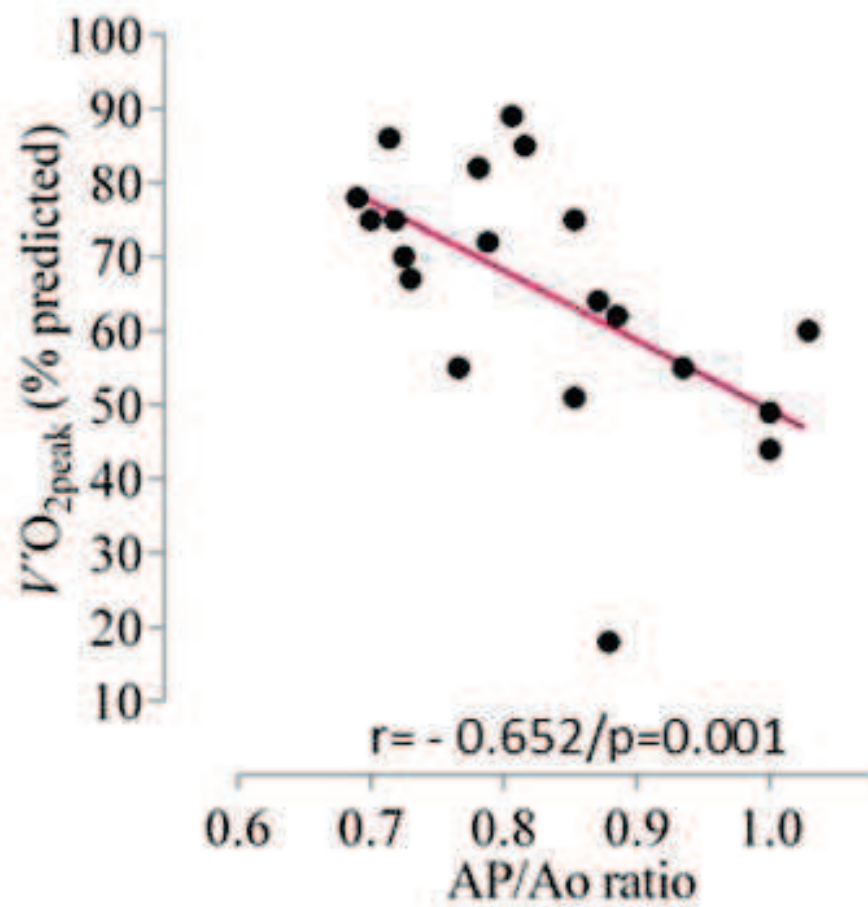


Figure 1.tif

 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism[Home](#)[Author](#)[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism

Manuscript ID

apnm-2022-0212

Title

“Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach”

Authors

Orro, Gerson

Goelzer, Leandro

AUGUSTO, TIAGO

Barbosa, Gisele

Chiappa, Gaspar

Van Iterson, Erick

MÜLLER, PAULO DE TARSO

Date Submitted

20-May-2022

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2022. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)



Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism

"Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach"

Journal:	<i>Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Orro, Gerson; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Goelzer, Leandro; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology AUGUSTO, TIAGO; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Barbosa, Gisele; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Chiappa, Gaspar; 1Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of Evangelical University of Goiás, Cardiology Van Iterson, Erick; Cleveland Clinic, Section of Preventive Cardiology and Rehabilitation, Cleveland Clinic, MN, USA MÜLLER, PAULO DE TARSO; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respirology
Keyword:	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronic heart failure, Ventilatory efficiency, Exercise intolerance, Dyspnea, Cardiopulmonary exercise testing
Is the invited manuscript for consideration in a Special Issue? :	Not applicable (regular submission)

SCHOLARONE™
Manuscripts

Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism

“Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach”

Authorship order: Gerson Gatass Orro¹, Leandro Steinhorst Goelzer¹, Tiago Rodrigues de Lemos Augusto¹, Gisele Walter Barbosa¹, Gaspar R. Chiappa², Erik H. van Iterson³, Paulo T. Muller¹.

¹Federal 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.

²Human Movement and Rehabilitation Graduate Program, Anápolis University Center, Anápolis, GO, Brazil. ³Section of Preventive Cardiology and Rehabilitation, Cleveland Clinic, MN, USA.

Research Support and grant

This study was supported by the National Council for Scientific and Technological Development and also by the Foundation to Support the Development of Education, Science, and Technology in Mato Grosso do Sul (FUNDECT, grant number 31515.448.2238.14082014).

This article has an online data supplement

Contact author address: P. T. Müller, DSc. Head, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR); Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS). Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79080-090, Campo Grande, Brazil. Phone: (+55-67) 33453149. FAX: (+55-67) 33453049. e-mail: paulo.muller@ufms.br.

ABSTRACT

1
2
3 Currently, “excess” ventilation has been grounded under the relationship
4 between minute-ventilation/carbon dioxide output ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$). Alternatively, a
5 new approach for ventilatory efficiency ($\eta^{\dot{V}_E}$) has been published. We compared
6 $\eta^{\dot{V}_E}$ between chronic heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease
7 (COPD) for maximal and submaximal aerobic performance. Both groups
8 performed lung function tests, echocardiography, and cardiopulmonary exercise testing.
9 Thus, nineteen COPD and nineteen HF eligible subjects completed the study. For the
10 purpose of comparisons between full values of $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ and $\eta^{\dot{V}_E}$ for the exercise
11 period (100%), correlations were made with smaller fractions, such as 90% and
12 75% of the maximum values. The two groups attained matched characteristics
13 for age (62 ± 6 vs 59 ± 9 yrs, $p>0.05$), sex (10/9 vs 14/5, $p>0.05$), BMI (26 ± 4 vs 27 ± 3
14 Kg m^2 , $p>0.05$), and peak $\dot{V}\text{O}_2$ (72 ± 19 vs 74 ± 20 , %pred), respectively. The $\dot{V}_E\text{-}$
15 $\dot{V}\text{CO}_2$ slope and intercept were significantly different for COPD and HF
16 (27.2 ± 1.4 vs 33.1 ± 5.7 and 5.3 ± 1.9 vs 1.7 ± 3.6 , $p< 0.05$ for both), but $\eta^{\dot{V}_E}$ average
17 values were similar between-groups (10.2 ± 3.4 vs 10.9 ± 2.3 %, for both, $p=0.462$).
18 The correlations between 100% of the exercise period with 90% and 75% of it
19 were strong for $\eta^{\dot{V}_E}$ ($r>0.850$ for both). The $\eta^{\dot{V}_E}$ is a valuable method for
20 comparison between cardiopulmonary diseases, with so far distinct
21 physiopathological mechanisms, including ventilatory constraints in COPD.

22 **Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; Chronic heart failure;
23 **Ventilatory efficiency; Exercise intolerance; Dyspnea; Cardiopulmonary**
24 **Exercise testing.**

1 **Introduction**

2 Quantifying the degree of ventilatory efficiency during cardiopulmonary
3 exercise testing (CPET) using the ventilatory equivalent for carbon dioxide
4 output ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$) slope can be effective for grading clinical severity and
5 estimating morbidity and mortality risk of patients with heart failure (HF)
6 (Ramos et al., 2013; Phillips, Collins and Stickland, 2020; Corrà et al., 2018; Van
7 Iterson et al., 2017). This is because the $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ slope variable can be used to
8 provide information on whether abnormally high ventilation relative to
9 metabolic demand is likely to be driven by factors, such as high ventilation and
10 perfusion mismatch and/or abnormal regulation of metabolic acidosis (Van
11 Iterson et al., 2017). However, when specific disease affecting the airways and
12 breathing mechanics is present, such as in patients with chronic obstructive
13 pulmonary disease (COPD), the $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ slope measurement can represent
14 pathophysiological processes that are unlikely to explain the low ventilatory
15 efficiency typical of HF (Corrà et al., 2018; Van Iterson et al., 2017; Neder et al.,
16 2020; Apostolo et al., 2015; Ferrazza et al., 2009).

17 In patients with COPD, low ventilatory efficiency during CPET is
18 commonly associated with dynamic hyperinflation, high ventilatory constraint,
19 and restricted tidal volume (V_T) expansion (Neder et al., 2020). This phenotype
20 means that even in those with advanced COPD, it is not rare for there to be an
21 absence of HF patterned hyperventilation during CPET (Muller and Saraiva,
22 2021; Neder et al., 2015; Smith et al., 2019). Therefore, because making cross-
23 patient comparisons of ventilatory efficiency using the $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ slope can be

1 challenging, we recently described an alternative method for evaluating
2 ventilatory efficiency, which is proposed to allow for the direct comparison
3 across patient types (Muller and Saraiva, 2021).

4 In this study, we aimed to compare exercise ventilatory efficiency
5 derived using our alternative methodology between patients with HF and those
6 with COPD (Muller and Saraiva, 2021). We hypothesized that low exercise
7 ventilatory efficiency quantified using our alternative technique is clinically and
8 physiologically comparable between patients with HF and those with COPD at
9 both submaximal and maximal levels of metabolic demand (Apostolo et al.,
10 2015; Smith et al., 2019; Harvey-Dunstan et al., 2019; Thirapatarapong,
11 Armstrong and Bartels, 2014; Teopompi et al., 2014).

12 **Materials and Methods**

13 This prospective and cross-sectional study was reviewed and approved
14 by the human research ethics committee of the Federal University of Mato
15 Grosso do Sul (UFMS) (CEP number 44517121.0.0000.0021), adhering to human
16 research medical and ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.
17 Individuals voluntarily provided verbal and written informed consent prior to
18 study participation.

19 **Participants and study design**

20 There were 38 participants included in this study who were recruited
21 from out patient cardiology and pulmonology clinics. Participants underwent
22 comprehensive clinical evaluations and testing over the course of three study
23 visits, including pulmonary function testing (PFTs), resting transthoracic

1 echocardiography (TTE), and CPET in the pulmonology department of the
2 UFMS.

3 Study inclusion criteria required patients with COPD to demonstrate a
4 forced expiratory volume (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio less than the
5 Low Limit of Normal (LLN) and a FEV₁<60%; or for patients with HF,
6 individuals must have demonstrated a left ventricular (LV) ejection fraction
7 percentage consistent with either reduced or preserved ejection fraction (HF_rEF
8 and HF_pEF, respectively). Regardless of diagnosis, potential participants must
9 have been clinical stable for more than 30 days in order to perform CPET.
10 Patients were also required to be free of other conditions which could have
11 primarily accounted for the termination of CPET, such as peripheral arterial
12 disease, restrictive pulmonary disease, musculoskeletal disorders, etc.
13 Abstinence of narcotic and/or alcohol dependence was also required of patients
14 in order to participate in this study.

15 Individuals meeting study inclusion criteria performed PFTs on the first
16 study visit. On the second and third study visits, participants underwent TTE
17 and CPET, respectively. Participants remained on standard medications for the
18 management of COPD or HF on testing days. However, participants were
19 asked to abstain from taking depressant/stimulant medications or ingesting
20 caffeine on testing days.

21 **Pulmonary Function Tests**

22 Participants performed PFTs according guidelines of the European
23 Respiratory Society/American Thoracic Society (Miller et al., 2005; Graham et
24 al., 2017). The same Vmax 22 system (Viasys, Yorba Linda, USA, 2011) was used

1 for all PFTs and was calibrated before each series of tests according to
2 manufacturer recommendations and with reference to the Brazilian population
3 (Neder et al., 1999; Pereira, Sato and Rodrigues, 2007; Neder et al., 2001).

4 **Standard Doppler echocardiography**

5 Transthoracic pulsed-wave Doppler-echocardiography was performed
6 by a cardiologist-sonographer who had extensive experience in acquiring
7 images in both HF and COPD patients. Images and parameters were acquired
8 with a standard device (Vivid S5™, General Electrics, Israel, 2015). Participants
9 were in the left lateral decubitus position during image acquisition using the
10 parasternal long-axis, apical four and two chamber, and subcostal views.
11 Measurement of cardiac cavities and thickness of the interventricular septum
12 and posterior wall of the LV were acquired using M-mode imaging. The LV
13 ejection fraction percentage was quantified using the Teichholz method in
14 patients without segmental contractile alteration, and using Simpson's Bi-plane
15 method in patients with segmental alterations (Lang et al., 2005).

16 **Cardiopulmonary exercise testing (CPET)**

17 Each CPET was performed on a Vsprint 200 model cycle ergometer
18 (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011) in a dedicated clinical exercise testing
19 laboratory. The same metabolic cart (Vmax Encore 29, Viasys, Yorba Linda, CA,
20 USA, 2011) was used for all CPETs and was calibrated prior to each test
21 according to the manufacturer guidelines.

22 In patients with COPD, following a 2-min rest period and a 1-min
23 unloaded cycling phase at 0.0 Watts, the ramp-slope work rate was 5
24 Watts·min⁻¹ for individuals with FEV₁<1.0 L or 10 Watts·min⁻¹ for those with

1 FEV₁≥1.0 L (Hsia et al., 2009). In patients with HF, participants performed a
2 rest and unloaded phase similar to COPD, which was followed there after by
3 2-min incremental step-wise exercise at a range of 10 to 20 Watts.

4 Physiological data were recorded at rest and every 2-min throughout
5 CPET until achieving peak exercise, which was defined as the time point where
6 an increase in work load could no longer be met with an appropriate pedal
7 cadence for more than 10 seconds. Breath-by-breath measurements of oxygen
8 uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$), minute ventilation (\dot{V}_E),
9 respiratory rate (fR), V_T , etc. were recorded throughout CPET. Heart rate (HR)
10 and rhythm were monitored via 12-lead electrocardiography (Cardiosoft®,
11 USA, 2012). Measurements of arterial oxyhemoglobin saturation (SpO₂,
12 DIXTAL, Manaus, Brazil, 2010) were acquired using pulse oximetry at rest and
13 throughout testing.

14 **Sample size, data processing and statistical analyses**

15 The sample size was calculated as previously reported for CHF, in a multisite
16 study (Keteyian et al., 2010), with a mean absolute difference of 2.5 and a
17 within-subject SD of 1.7 for \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope. For an unpaired design, this proved
18 that n=19 in each group was a sufficient number of subjects to reach a power >
19 0.82% with an $\alpha=0.05$. Of note, for healthy subjects (Davis et al., 2006), a 95%
20 confidence interval of 2.3 and a similar within-subject SD of 1.7 for \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$
21 slope also proved that n=19 in each group was an adequate number of subjects
22 to reach the desired power (>80%).

1 The individual samples of the exercise intervals for the main variables
2 were analyzed breath-by-breath, with values exceeding 3-times the standard
3 deviation of the local average being excluded. For ventilatory variables, the
4 slope and intercept of the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ ratio were obtained by simple linear
5 regression of the type: $\dot{V}_E = a \cdot \dot{V}CO_2 + /- b$, with “a” corresponding to the slope
6 of the relation and “b” the value of the intercept, including data from loading
7 exercise to peak (Ramos et al., 2013). In agreement with our hypothesis, we also
8 evaluated two new ventilation parameters, the CO_2 output constant-rate
9 (CO_2CR) and the ventilatory efficiency ($\eta_{\dot{V}_E}$). The two new variables have been
10 described recently (Muller and Saraiva, 2021) and details can be found in the
11 supplementary material. Briefly, CO_2CR was obtained in a manner similar to
12 that described for the oxygen uptake efficiency slope, that is, taking the base
13 10^{th} logarithm of \dot{V}_E on the x-axis against $\dot{V}CO_2$ on the y-axis. This relationship
14 results in a characteristic quadratic function in most cases. The parameter “b” of
15 the linear part of the equation type $\dot{V}CO_2 = a \cdot \dot{V}_E + b \cdot \dot{V}_E + c$ was termed CO_2CR .
16 To calculate $\eta_{\dot{V}_E}$, this value of “b” was taken as a percentage of a predicted
17 theoretical value of maximum possible \dot{V}_E under hypothetical conditions, that
18 is, an estimated ceiling of $\dot{V}CO_2$ at the predicted maximal voluntary ventilation
19 (MVV) level (see supplementary material for more details). This approach
20 proved to be more sensitive to the discrimination of severity of obstruction and
21 diffusive pulmonary disorder in individuals with COPD (Muller and Saraiva,
22 2021) and smokers without COPD (Muller et al., 2021). For the purpose of

1 comparisons between full values for the exercise period (100% or maximum),
2 correlations were made between these values and smaller fractions, such as 90%
3 and 75% of the maximum values. Continuous data are expressed as
4 mean±standard deviation (SD). All continuous variables were analyzed for
5 distribution by the Shapiro-Wilk test. Unpaired Student's t-tests were
6 performed for the comparison of baseline characteristics between groups.
7 Pearson product-moment correlation coefficient testing was performed to
8 evaluate univariate relationships. Two-tailed significance was determined using
9 an alpha level set at 0.05. The statistical program SPSS 20.0 was used for all
10 statistical analyses (SPSS, IBM Corp®, USA, 2011).

11 **Results**

12 **Baseline characteristics**

13 Basic demographic and clinical characteristics for both patient groups are
14 reported in Table 1, showing groups were matched for age, sex, body mass
15 index (BMI), and peak $\dot{V}O_2$ (%pred and $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Overall cardiac function
16 and pulmonary function differed between HF and COPD groups as expected,
17 whereas HF patients exhibited a higher frequency of comorbidities. Despite
18 both groups demonstrating a similar level of aerobic capacity, a distinct
19 ventilatory limitation to exercise was present in COPD. The significantly higher
20 oxygen pulse in HF as compared with COPD was likely attributable to effects
21 from a greater presence of rate-limiting therapies depressing the rise in HR in
22 HF.

23

1 Ventilatory Efficiency at Maximal Performance

2 Table 2 and Figure 1 report group comparisons for \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope, \dot{V}_E -
3 $\dot{V}CO_2$ intercept, and $\eta^{\dot{V}_E}$. The \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope and \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercept were
4 significantly different between COPD and HF (27.2±1.4 vs 33.1±5.7 and 5.3±1.9
5 vs 1.7±3.6, $p < 0.05$ for both, Fig 1 A and 1 B, respectively), whereas $\eta^{\dot{V}_E}$ did not
6 differ significantly between groups (Fig 1 C, $p = 0.462$).

7 Ventilatory Efficiency at Submaximal Performance

8 Table 2 and Figure 2 illustrate the $\eta^{\dot{V}_E}$ response at 100%, 90%, and 75% of
9 the total exercise time-frame as well as the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ relationship. At
10 submaximal exercise intensities, only 75% CO_2CR was significantly different
11 between COPD and HF (1.9±0.7 L·min⁻¹ versus 2.3±0.6 L·min⁻¹, respectively,
12 Table 2, $p < 0.05$). However, correlations between measurements at 100% and
13 those at 90% and 75% were strong for $\eta^{\dot{V}_E}$ and CO_2CR ($r > 0.850$ for all, Figure 2
14 A, 2B, 2C and 2D, respectively).

15 Ventilatory Efficiency and $\dot{V}O_2$ peak

16 Separate correlations involving $\dot{V}O_2$ peak and both $\eta^{\dot{V}_E}$ and \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$
17 relationship are illustrated in Figure 3. Correlation strength for $\eta^{\dot{V}_E}$ and CO_2CR
18 with $\dot{V}O_2$ peak was moderate-to-high for COPD and HF ($r = 0.604/r = 0.590$ and
19 $r = 0.851/r = 0.767$, $p < 0.001$ for all, Fig 3 C and 3 D, respectively). However,
20 correlations involving the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope and \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercept with $\dot{V}O_2$ peak

1 were not significant ($r=0.090/r=0.086$, and $r=0.162/r=0.100$, $p> 0.05$ for all, Fig 3
2 A and 3 B, respectively for COPD/CHF).

3 **Discussion**

4 This is the first study to describe the comparison of $\eta_{\dot{V}_E}$ between COPD
5 and HF patients matched for age, sex, and exercise capacity. In contrast to the
6 significant differences between groups for the \dot{V}_E - \dot{V}_{CO_2} slope, these data
7 suggest that $\eta_{\dot{V}_E}$ does not significantly differ between groups in the presence of
8 no significant differences for $\dot{V}O_2$ peak. The $\eta_{\dot{V}_E}$ also demonstrates moderate-to-
9 strong correlation with $\dot{V}O_2$ peak for both COPD and HF patients, whereas the
10 \dot{V}_E - \dot{V}_{CO_2} slope does not correlate with $\dot{V}O_2$ peak for either group. Thus,
11 although no causality can be concluded based on the present study design,
12 there is potential clinical utility in using the $\eta_{\dot{V}_E}$ as a marker of exercise
13 ventilatory efficiency when advanced disease affecting the airways and
14 ventilatory mechanics is likely to confound the use of traditional thresholds for
15 interpreting the \dot{V}_E - \dot{V}_{CO_2} slope.

16 **Determinants of Ventilatory Inefficiency in CHF and COPD**

17 Patients with COPD or HF demonstrate a multitude of
18 pathophysiological factors that can trigger excessive ventilation during exercise,
19 even at low intensities. Two common factors affecting ventilatory efficiency in
20 both patient groups is an increase in the dead space to tidal volume ratio
21 (V_D/V_T) and abnormally high ventilatory neural drive relative to metabolic
22 demand (Neder et al., 2019b). However, the effect these factors have on

1 lessening ventilatory efficiency is not typically observed in the same manner
2 when comparing the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope between COPD and HF patients.

3 In mild COPD arterial microangiopathy is suggested to play a major role
4 in the increase in V_D/V_T (O'Donnell, Neder and Elbehairy, 2016; Elbehairy et al.,
5 2015). However, in advanced disease, it is suggested that the loss of vascular
6 bed volume and destruction of air spaces provoked by long-term exposure to
7 dynamic hyperinflation (DH) expands total V_D to lessen ventilatory efficiency
8 (Neder et al., 2015; Neder et al., 2019a). A decrease in inspiratory reserve
9 volume also follows DH, eventually limiting V_T expansion and contributing to
10 the increase in V_D/V_T . Although increased ventilatory neural drive can also be
11 present, deranged ventilatory mechanics can often be expected to mute any
12 subsequent effect on the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope (O'Donnell et al., 2016; O'Donnell et al.,
13 2014).

14 In contrast, in patients with HF, particularly in those with reduced
15 ejection fraction, the abnormal loss of ventilatory efficiency is strongly linked to
16 a chronic state of hyper-sympathoexcitation stemming from dysfunctional
17 metaboreceptor, mechanoreceptor, baroreceptor, and/or chemoreceptor
18 pathways (Van Iterson et al., 2017; Weatherald et al., 2018; Agostoni and
19 Guazzi, 2017; Piepoli et al., 1999). The additional inability of V_D/V_T to fall and
20 normalize as exercise commences because of high and heterogenous
21 ventilation-to-perfusion mismatching also plays an important role in the
22 exaggerated loss of ventilatory efficiency in these patients (Agostoni and
23 Guazzi, 2017).

1

2 **Ventilatory Inefficiency for HF and COPD at Maximal Performance**

3 Comparisons for the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope and intercept between COPD and
4 HF have been inconsistently reported in the literature, possibly because there
5 has been a lack of consistent clinical and functional capacity (exercise) matching
6 when comparisons have been performed (Apostolo et al., 2015; Smith et al.,
7 2019). However, when group matching has occurred, there is evidence to
8 suggest when $\dot{V}O_2$ peak is greater than $16 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope
9 does not differ between COPD and HF (Teopompi et al., 2014). However,
10 despite there being no differences in the \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope between groups, given
11 COPD patients demonstrated a significantly higher \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercept than HF,
12 it is suggested the loss of ventilatory efficiency is less severe in COPD than in
13 HF (Teopompi et al., 2014). By contrast, these data suggest ventilatory efficiency
14 does not differ between COPD and HF when compared using the $\eta_{\dot{V}_E}$ metric
15 and when patients are matched for clinical age, sex, and exercise capacity.

16 **Submaximal Ventilatory Inefficiency and $\dot{V}O_2$ peak**

17 Previous studies described significant associations between fractions of
18 50%, 75%, and 90% with 100% exercise time (from start to peak) for the OUES
19 and showed coefficients of correlation similar to that found for $\eta_{\dot{V}_E}$ (Van
20 Laethem et al., 2009; Baba et al., 1996). This may be one more way of calculating
21 ventilatory efficiency in physically or intellectually limited populations for
22 clinical purposes (Mendonca et al., 2018).

1 The majority of studies are concordant for moderate correlations
2 between \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope and $\dot{V}O_2$ peak for COPD and CHF (Neder et al., 2015;
3 Clark et al., 1994; Tabet et al., 2003; Davies et al., 1991; Guazzi et al., 2014),
4 despite some negative results for linear correlations (Moore et al., 2007; Clark et
5 al., 1997; Guazzi et al., 2005). In COPD subjects, the predominance of more
6 severe obstructive phenotype (GOLD III-IV) is associated with weaker
7 correlations (Neder et al., 2015). The absence of significant correlations between
8 \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope and $\dot{V}O_2$ peak for COPD and CHF in our study presumably
9 results from the narrow range for both variables in a smaller number of subjects
10 in the study. However, both CO_2CR and $\eta_{\dot{V}_E}$ showed moderate-to-strong
11 associations with $\dot{V}O_2$ peak. We speculate that the rate of $\dot{V}CO_2$ clearance for
12 each 10-fold increase in \dot{V}_E is more mechanistically linked to maximal aerobic
13 capacity than \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ relationship, and further studies are warranted to
14 elucidate the underpinning mechanisms.

15 **Strengths, Limitations of the Study and Clinical implications**

16 This study has some strengths and limitations that should be addressed.
17 The new comprehensive approach for ventilatory efficiency calculation
18 associated with well-paired groups for two common diseases could be shown
19 for the first time that, despite profound pathophysiological differences
20 underpinning abnormal \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ relationship during the incremental exercise,
21 ventilatory inefficiency might be very similar. This opens a new avenue for
22 comparative prognostic studies, for instance, as \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope has been

1 considered an important prognostic index for CHF but, scarcely studied for
2 COPD subjects in view of the above-explained limitations. Moreover, the
3 possibility of submaximal analysis of the ventilatory efficiency for physical or
4 intellectual limited subjects is advantageous. As a limitation, we consider some
5 grades challenging for the calculation of the new index ($\eta^{\dot{V}_E}$). Certainly,
6 automatized calculations could help clinicians. In this sense, we have uploaded
7 and hosted free R-program codes for direct CO₂ output constant-rate and $\eta^{\dot{V}_E}$
8 calculations (GitHub®).

9 **Conclusions**

10 This study demonstrates for the first time that when exercise ventilatory
11 efficiency is evaluated using the $\eta^{\dot{V}_E}$ variable and compared between patients
12 with HF and COPD matched for age, sex, and aerobic capacity, ventilatory
13 efficiency does not differ between groups. Because the loss of ventilatory
14 efficiency cannot be interpreted using the same thresholds of abnormality for
15 the \dot{V}_E - \dot{V}_{CO_2} slope from HF to COPD, this study provides preliminary evidence
16 supporting the use of the $\eta^{\dot{V}_E}$ variable when comparisons of ventilatory
17 efficiency between patient groups must account for advanced obstructive
18 disease affecting the airways and ventilatory mechanics.

19 **Data availability statement**

20 Data generated or analyzed during this study are available from the
21 corresponding author upon reasonable request.

22

1 **Conflict of interest**

2 The authors report no relationships that could be construed as a conflict of
3 interest.

4 **Aknowledgments**

5 The authors would like to thank the technical support team for their help and
6 Dr. Erlandson Saraiva for his kindly assistance.

7 **References**

8 Agostoni, P. and Guazzi, M. 2017 Exercise ventilatory inefficiency in heart
9 failure: some fresh news into the roadmap of heart failure with preserved
10 ejection fraction phenotyping. *Eur. J. Heart Fail.* 19(12):1686-1689. doi:
11 [10.1002/ejhf.940](https://doi.org/10.1002/ejhf.940). PMID: 28990273.

12 Apostolo, A., Laveneziana, P., Palange, P., Agalbato, C., Molle, R., Popovic, D.,
13 et al. 2015. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise
14 ventilatory efficiency in heart failure. *Int. J. Cardiol.* 189:134-40. doi:
15 [10.1016/j.ijcard.2015.03.422](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.422). PMID: 25889444.

16 Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., et al.
17 1996. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory
18 functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and
19 minute ventilation during incremental exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28(6):1567-
20 72. doi: [10.1016/s0735-1097\(96\)00412-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00412-3). PMID: 8917273.

21 Clark, A. L., Swan, J. W., Laney, R., Connelly, M., Somerville, J. and Coats, A. J.
22 1994. The role of right and left ventricular function in the ventilatory response
23 to exercise in chronic heart failure. *Circulation.* 89(5):2062-9. doi:
24 [10.1161/01.cir.89.5.2062](https://doi.org/10.1161/01.cir.89.5.2062). PMID: 8181130.

- 1
- 2 Clark, A. L., Volterrani, M., Swan, J. W. and Coats, A. J. 1997. The increased
3 ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary
4 pathology. *Heart*. 77(2):138-46. doi: [10.1136/hrt.77.2.138](https://doi.org/10.1136/hrt.77.2.138). PMID: 9068397.
- 5 Corrà, U., Agostoni, P. G., Anker, S. D., Coats, A. J. S., Crespo Leiro, M. G., de
6 Boer, R. A., et al. 2018. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical
7 stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise
8 Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European
9 Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 20(1):3-15. doi: [10.1002/ejhf.979](https://doi.org/10.1002/ejhf.979). PMID:
10 28925073.
- 11 Davies, S. W., Emery, T. M., Watling, M. I., Wannamethee, G. and Lipkin, D. P.
12 1991. A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to
13 exercise in heart failure. *Br. Heart J.* 65(4):179-83. doi: [10.1136/hrt.65.4.179](https://doi.org/10.1136/hrt.65.4.179).
14 PMID: 2029439.
- 15 Davis, J. A., Sorrentino, K. M., Ninness, E. M., Pham, P. H., Dorado, S. and
16 Costello, K. B. 2006. Test-retest reliability for two indices of ventilatory
17 efficiency measured during cardiopulmonary exercise testing in healthy men
18 and women. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 26(3):191-6. doi: [10.1111/j.1475-
19 097X.2006.00674.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2006.00674.x). PMID: 16640516.
- 20 Elbehairy, A. F., Ciavaglia, C. E., Webb, K. A., Guenette, J. A., Jensen, D.,
21 Mourad, S. M., et al. 2015. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild
22 Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise

- 1 Intolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191(12):1384-94. doi:
2 [10.1164/rccm.201501-0157OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC). PMID: 25826478.
- 3 Ferrazza, A. M., Martolini, D., Valli, G. and Palange, P. 2009. Cardiopulmonary
4 exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with
5 pulmonary diseases. *Respiration.* 77(1):3-17. doi: [10.1159/000186694](https://doi.org/10.1159/000186694). PMID:
6 19145106.
- 7 Graham, B. L., Brusasco, V., Burgos, F., Cooper, B. G., Jensen, R., Kendrick, A.,
8 et al. 2017. Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath
9 carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 49(1):1600016 DOI:
10 [10.1183/13993003.00016-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016).doi:[10.1183/13993003.E0016-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.E0016-2016). PMID:28049167.
- 11 Guazzi, M., Labate, V., Cahalin, L. P. and Arena, R. 2014. Cardiopulmonary
12 exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart
13 failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur. J. Prev.*
14 *Cardiol.* 21(7):847-54. doi: [10.1177/2047487313476962](https://doi.org/10.1177/2047487313476962). PMID: 23382540.
- 15 Guazzi, M., Reina, G., Tumminello, G. and Guazzi, M. D. 2005. Alveolar-
16 capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of
17 exercise ventilation efficiency in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.*
18 7(6):1017-22. doi: [10.1016/j.ejheart.2004.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.10.009). PMID: 16227140.
- 19 Harvey-Dunstan, T. C., Singh, S. J., Steiner, M. C., Morgan, M. D. and Evans, R.
20 A. 2019. Are the measurement properties of incremental exercise tests similar
21 between patients with COPD and CHF? *Chron. Respir. Dis.*
22 16:1479973119887965. doi:[10.1177/1479973119887965](https://doi.org/10.1177/1479973119887965). PMID: 31711299.
- 23

- 1
- 2
- 3 Hsia, D., Casaburi, R., Pradhan, A., Torres, E. and Porszasz, J. 2009.
- 4 Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in
- 5 COPD. *Eur. Respir. J.* 34(3):605-15. doi: [10.1183/09031936.00069408](https://doi.org/10.1183/09031936.00069408). PMID:
- 6 19282347.
- 7 Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Ehrman, J. K., Ivanhoe, R., Boehmer, J. P.,
- 8 Abraham, W. T., et al. 2010. Reproducibility of peak oxygen uptake and other
- 9 cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical
- 10 practice. *Chest.* 138(4):950-5. doi: [10.1378/chest.09-2624](https://doi.org/10.1378/chest.09-2624). PMID: 20522572.
- 11 Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka,
- 12 P. A., et al. 2005. Recommendations for chamber quantification: a report from
- 13 the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards
- 14 Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in
- 15 conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of
- 16 the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 18(12):1440-63.
- 17 doi: [10.1016/j.echo.2005.10.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005). PMID: 16376782.
- 18 Mendonca, G. V., Borges, A., Wee, S. O. and Fernhall, B. 2018. Oxygen uptake
- 19 efficiency slope during exercise in adults with Down syndrome. *J. Appl. Res.*
- 20 *Intellect. Disabil.* 31(5):897-904. doi: [10.1111/jar.12449](https://doi.org/10.1111/jar.12449). PMID: 29573317.
- 21 Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A.,
- 22 Crapo, R., et al. 2005. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26(2):319-38.
- 23 doi: [10.1183/09031936.05.00034805](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805). PMID: 16055882.

- 1
- 2 Moore, B., Brubaker, P. H., Stewart, K. P. and Kitzman, D. W. 2007. VE/VCO₂
- 3 slope in older heart failure patients with normal versus reduced ejection
- 4 fraction compared with age-matched healthy controls. *J. Card. Fail.* 13(4):259-62.
- 5 doi: [10.1016/j.cardfail.2006.12.005](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.12.005). PMID: 17517344.
- 6 Muller, P. T., Orro, G. G., Barbosa, G. W. and Saraiva, E. 2021. A new ventilatory
- 7 efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD
- 8 smokers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 289:103670. doi:
- 9 [10.1016/j.resp.2021.103670](https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103670). PMID: 33813050.
- 10 Muller, P. T. and Saraiva, E. F. 2021. Ventilatory inefficiency during graded
- 11 exercise in COPD: A pragmatic approach. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.*
- 12 41(1):103-109. doi: [10.1111/cpf.12674](https://doi.org/10.1111/cpf.12674). PMID: 33112466.
- 13 Neder, J. A., Andreoni, S., Peres, C. and Nery, L. E. 1999. Reference values for
- 14 lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor).
- 15 *Braz. J. Med. Biol. Res.* 32(6):729-37. doi: [10.1590/s0100-879x1999000600008](https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600008). PMID:
- 16 10412551.
- 17 Neder, J. A., Arbex, F. F., Alencar, M. C., O'Donnell, C. D., Cory, J., Webb, K. A.,
- 18 et al. 2015. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur.*
- 19 *Respir. J.* 45(2):377-87. doi: [10.1183/09031936.00135514](https://doi.org/10.1183/09031936.00135514). PMID: 25359345.
- 20 Neder, J. A., Berton, D. C., Marillier, M., Bernard, A. C., O'Donnell, D. E., et al.
- 21 2019a. Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are Superior to
- 22 Breathing Reserve in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD. *COPD.*
- 23 16(2):174-181. doi: [10.1080/15412555.2019.1631776](https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1631776). PMID: 31272243.
- 24

- 1 Neder, J. A., Di Paolo, M., O'Donnell, D. E. and Palange, P. 2020. On the
2 complexities of measuring exercise "ventilatory efficiency" in obstructive lung
3 diseases. *Pediatr. Pulmonol.* 55(2):280-282. doi: [10.1002/ppul.24556](https://doi.org/10.1002/ppul.24556). PMID:
4 31682324.
- 5 Neder, J. A., Nery, L. E., Peres, C. and Whipp, B. J. 2001. Reference values for
6 dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged
7 20 to 80. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164(8 Pt 1):1481-6. doi:
8 [10.1164/ajrccm.164.8.2103007](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2103007). PMID: 11704600.
- 9 Neder, J. A., Rocha, A., Berton, D. C. and O'Donnell, D. E. 2019b. Clinical and
10 Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in
11 Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. *Clin. Chest*
12 *Med.* 40(2):421-438. doi: [10.1016/j.ccm.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.006). PMID: 31078219.
- 13 O'Donnell, D. E., Elbehairy, A. F., Faisal, A., Webb, K. A., Neder, J. A. and
14 Mahler, D. A. 2016. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of
15 cardiopulmonary exercise testing. *Eur. Respir. Rev.* 25(141):333-47. doi:
16 [10.1183/16000617.0054-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0054-2016). PMID: 27581832.
- 17 O'Donnell, D. E., Laveneziana, P., Webb, K. and Neder, J. A. 2014). Chronic
18 obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin. Chest Med.*
19 35(1):51-69. doi: [10.1016/j.ccm.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008). PMID: 24507837.
- 20 O'Donnell, D. E., Neder, J. A. and Elbehairy, A. F. 2016). Physiological
21 impairment in mild COPD. *Respirology.* 21(2):211-23. doi: [10.1111/resp.12619](https://doi.org/10.1111/resp.12619).
22 PMID: 26333038.
- 23

- 1 Pereira, C. A., Sato, T. and Rodrigues, S. C. 2007. New reference values for
2 forced spirometry in white adults in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 33(4):397-406. doi:
3 [10.1590/s1806-37132007000400008](https://doi.org/10.1590/s1806-37132007000400008). PMID: 17982531.
- 4 Phillips, D. B., Collins, S. and Stickland, M. K. 2020. Measurement and
5 Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front. Physiol.* 11:659. doi:
6 [10.3389/fphys.2020.00659](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00659). PMID: 32714201.
- 7 Piepoli, M., Ponikowski, P., Clark, A. L., Banasiak, W., Capucci, A. and Coats,
8 A. J. 1999. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise
9 intolerance in chronic heart failure. *Am. Heart J.* 137(6):1050-6. doi:
10 [10.1016/s0002-8703\(99\)70361-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70361-3). PMID: 10347330.
- 11 Ramos, R. P., Alencar, M. C., Treptow, E., Arbex, F., Ferreira, E. M. and Neder,
12 J. A. 2013. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental
13 cardiopulmonary exercise testing. *Pulm. Med.* 2013:359021. doi:
14 [10.1155/2013/359021](https://doi.org/10.1155/2013/359021). PMID: 23766901.
- 15 Smith, J. R., Van Iterson, E. H., Johnson, B. D., Borlaug, B. A. and Olson, T. P.
16 2019). Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive
17 pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 274:232-236. doi: [10.1016/j.ijcard.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.007).
18 PMID: 30201380.
- 19 Tabet, J. Y., Beauvais, F., Thabut, G., Tartière, J. M., Logeart, D. and Cohen-
20 Solal, A. 2003. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂
21 slope in chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 10(4):267-72.
22 doi: [10.1097/00149831-200308000-00008](https://doi.org/10.1097/00149831-200308000-00008). PMID: 14555881.
- 23

- 1 Teopompi, E., Tzani, P., Aiello, M., Ramponi, S., Visca, D., Gioia, M. R., et al.
2 2014. Ventilatory response to carbon dioxide output in subjects with congestive
3 heart failure and in patients with COPD with comparable exercise capacity.
4 *Respir. Care.* 59(7):1034-41. doi: [10.4187/respcare.02629](https://doi.org/10.4187/respcare.02629). PMID: 24046458.
- 5 Thirapatarapong, W., Armstrong, H. F. and Bartels, M. N. 2014. Comparison of
6 cardiopulmonary exercise testing variables in COPD patients with and without
7 coronary artery disease. *Heart Lung.* 43(2):146-51. doi:
8 [10.1016/j.hrtlng.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.12.005). PMID: 24594250.
- 9 Van Iterson, E. H., Johnson, B. D., Borlaug, B. A. and Olson, T. P. 2017.
10 Physiological dead space and arterial carbon dioxide contributions to exercise
11 ventilatory inefficiency in patients with reduced or preserved ejection fraction
12 heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 19(12):1675-1685. doi: [10.1002/ejhf.913](https://doi.org/10.1002/ejhf.913). PMID:
13 28990307.
- 14 Van Laethem, C., De Sutter, J., Peersman, W. and Calders, P. 2009. Intratest
15 reliability and test-retest reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope
16 in healthy participants. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 16(4):493-8. doi:
17 [10.1097/HJR.0b013e32832c88a8](https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32832c88a8). PMID: 19483619.
- 18 Weatherald, J., Sattler, C., Garcia, G. and Laveneziana, P. 2018. Ventilatory
19 response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity
20 and dead space. *Eur. Respir. J.* 51(2): 1700860; DOI: 10.1183/13993003.00860-
21 2017. PMID: 29437936.

22

23

1 Tables and Figures

2 Table 1 Clinical, Lung function, TT echocardiographic and Incremental
3 Exercise Testing (CPET) data for selected variables. Comparative data between
4 COPD *versus* CHF.

5 Table 2 Average \pm SD and range values for \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope, CO_2 constant-rate and
6 ventilatory efficiency ($\eta^{\dot{V}_E}$) for COPD *vs* CHF subjects.

7
8 Figure 1 Box-plot depicting average values and 5-95 percentile distribution for
9 \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope, \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercept and $\eta^{\dot{V}_E}$, in comparing COPD *vs* CHF.

10
11 Figure 2 Scatter-plots representing correlations between 100% exercise time-
12 frame data for $\eta^{\dot{V}_E}$ and CO_2CR , and the respective 90% and 75% submaximal
13 data of the original complete test, in comparing COPD (Blue circles) and CHF
14 (Red circles).

15
16 Figure 3 Scatter-plots representing correlations between $\dot{V}O_2$ peak and \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$
17 slope (A), \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercept (B), CO_2CR (C), and $\eta^{\dot{V}_E}$ (D) for COPD (Blue circles)
18 and CHF (Red circles).

19
20
21

Table 1 Clinical, Lung function, TT echocardiographic and Incremental Exercise Testing (CPET) for selected variables. Comparative data between COPD versus CHF.

Data	COPD(19)	CHF (19)	p-value
Clinical features			
Age(yrs)	62±6	59±9	0.170
Gender M/F (n)	10/9	14/5	0.313
Weight (kg)	65±15	76±12	0.003
BMI (kg m ⁻²)	26±4	27±3	0.420
Smoking (p/y)	64±41	13±21	<0.001
mMRC/NYHA	1-4	1-3	-
Hb(g/dL)	15±2	14±1	0.128
Lung function			
FEV ₁ (% pred)	40±14	81±13	<0.001
FVC (% pred)	70±17	82±14	0.040
FEV ₁ /FVC (%)	45±1	79±6	<0.001
DLco (% pred)	51±21	59±18	0.650
TT Echocardiography			
Diastolic IVS (mm)	8±1	9±2	0.138
Posterior wall (mm)	8±1	9±1	0.048
LV Ejection fraction (%)	80±5	45±16	<0.001
LV mass/BSA (g/m ²)	114±31	223±71	<0.001
Comorbidity			
SA Hypertension (%)	26	37	0.127
Diabetes Mellitus (%)	0	58	<0.001
Acute M Infarct (%)	0	63	<0.001
Atherosclerosis (%)	11	37	<0.001
Medications			
SABA (%)	11	0	-
LABA (%)	100	0	-
LAMA (%)	26	0	-
LAMA+LABA (%)	26	0	-
IC (%)	42	0	<0.001
ACE (%)	16	84	<0.001
Betablock (%)	0	95	<0.001
Aldosterone antagonist (%)	11	37	0.124
Antidiabetic drug (%)	0	58	<0.001
Other (%)	11	26	0.010
Incremental CPET			
$\dot{V}O_2$ (L/min)	0.98±0.3	1.23±1.3	0.011
$\dot{V}O_2$ (%pred)	72±19	74±20	0.724
$\dot{V}O_2$ (mL/Kg/min)	15±3	16±4	0.229
\dot{W} (%pred)	43±17	52±20	0.110
\dot{V}_E (L/min)	32±11	52±15	<0.001
\dot{V}_E /MVV (%)	0.95±0.2	0.5±0.1	<0.001
V_T (L)	1.1±0.3	1.6±0.5	0.030
fR (bpm)	29±7	34±7	0.106
HR (beats/min)	126±21	120±19	0.372
O_2 /HR (mL/beat)	8±3	11±3	0.005

Abbreviations: BMI: body mass index; DL_{CO}: diffusing capacity for carbon monoxide; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC: ratio on forced expiratory volume in 1 s and forced vital capacity; HR: heart-rate; IVS: interventricular septum diameter; LABA: long-acting β_2 -agonist long-action betamimetic antagonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; LV: left ventricular; mMRC, modified Medical Research Council; SABA: short-action betamimetic antagonist; \dot{V}_E : minute-ventilation; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; \dot{W} : work-rate. Significant $p < 0.05$ comparing COPD vs CHF.

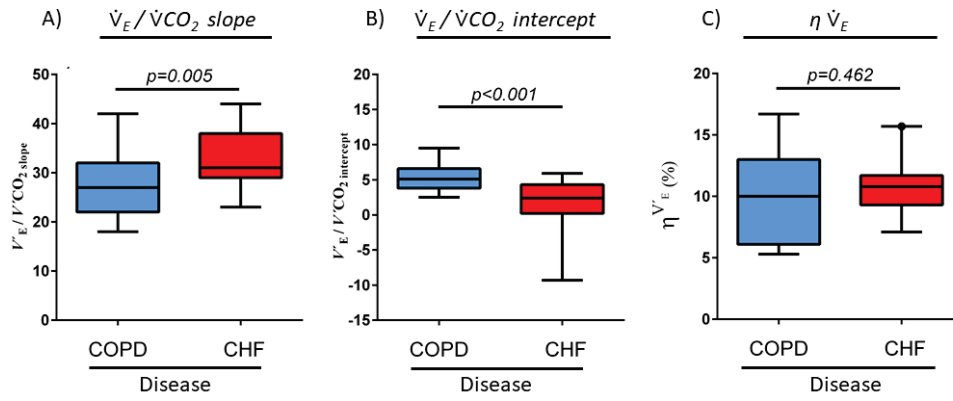


Figure 1 Box-plot depicting average values and 5-95 percentile distribution for $V̇_E$ - $V̇_{CO_2}$ slope, $V̇_E$ - $V̇_{CO_2}$ intercept, and $\eta V̇_E$, in comparing COPD vs CHF.

85x36mm (300 x 300 DPI)

Table 2 Average \pm SD and range values for \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope, CO_2 constant-rate and ventilatory efficiency ($\eta^{\dot{V}_E}$) for COPD vs CHF subjects.

Variable	COPD (n=19)		CHF (n=19)		p-value
	Average \pm SD	Range	Average \pm SD	Range	
$\eta^{\dot{V}_E}$ 100, %	10.2 \pm 3.4	(5/16)	10.9 \pm 2.3	(7/16)	0.462
$\eta^{\dot{V}_E}$ 90, %	9.8 \pm 3.2	(5/15)	10.5 \pm 2.1	(7/15)	0.484
$\eta^{\dot{V}_E}$ 75, %	9.3 \pm 3.0	(5/14)	10.3 \pm 2.3	(7/17)	0.266
CO_2CR 100, L/min	2.1 \pm 0.7	(1/4)	2.5 \pm 0.6	(1/4)	0.100
CO_2CR 90, L/min	2.0 \pm 0.7	(1/4)	2.4 \pm 0.6	(1/4)	0.060
CO_2CR 75, L/min	1.9 \pm 0.7	(1/4)	2.3 \pm 0.6	(1/4)	0.031
$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ slope	27.2 \pm 1.4	(18-42)	33.1 \pm 5.7	(23-44)	0.005
$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ intercept	5.3 \pm 1.9	(3-10)	1.7 \pm 3.6	(-9/5)	<0.001

carbon dioxide constant-rate; $\eta^{\dot{V}_E}$, ventilatory

ventilation.

Abbreviations: CO_2CR , efficiency; \dot{V}_E , minute-

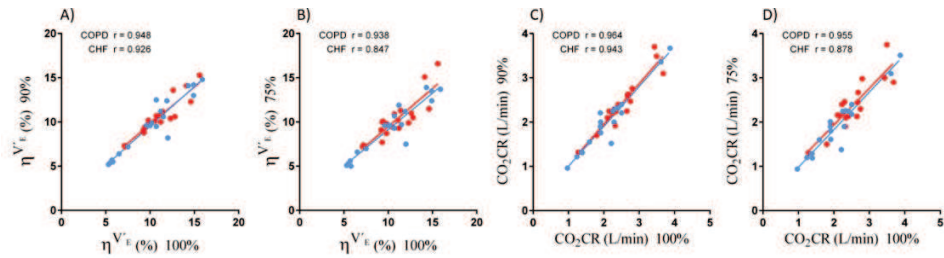


Figure 2 Scatter plots representing correlations between 100% exercise time-frame data for ηV_E and CO_2CR , and the respective 90% and 75% submaximal data of the original complete test, in comparing COPD (Blue circles) and CHF (Red circles).

118x31mm (300 x 300 DPI)

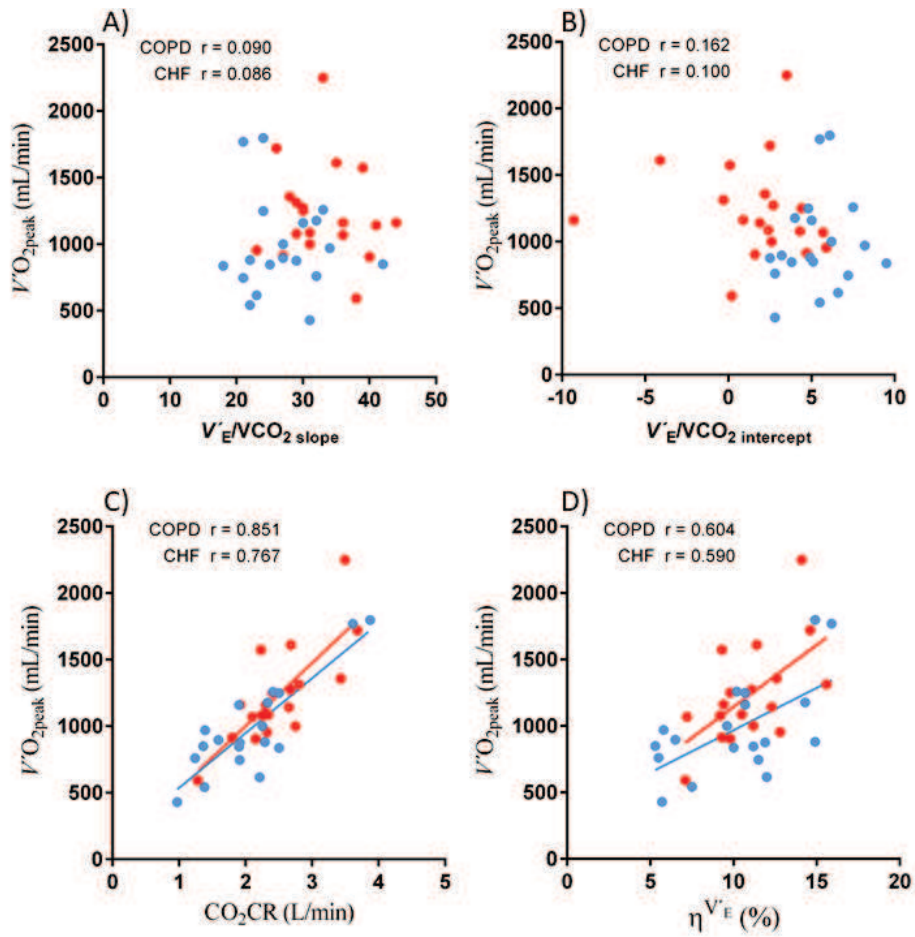


Figure 3 Scatter-plots representing correlations between $\dot{V}O_2$ peak and $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slope (A), $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ intercept (B), CO_2CR (C), and η^{V_E} (D) for COPD (Blue circles) and CHF (Red circles).

63x60mm (300 x 300 DPI)