

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

ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER

RESPOSTAS DA PRESSÃO SISTÓLICA ARTERIAL PULMONAR EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
PORTADORES DE DEFICIÊNCIA FÉRRICA SEM ANEMIA DURANTE O
ESTRESSE FARMACOLÓGICO COM DOBUTAMINA

CAMPO GRANDE - MS
2022

ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER

**RESPOSTAS DA PRESSÃO SISTÓLICA ARTERIAL PULMONAR EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
PORTADORES DE DEFICIÊNCIA FÉRRICA SEM ANEMIA DURANTE O
ESTRESSE FARMACOLÓGICO COM DOBUTAMINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Respostas ao Exercício e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso G. Müller

**CAMPO GRANDE - MS
2022**

ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER

**RESPOSTAS DA PRESSÃO SISTÓLICA ARTERIAL PULMONAR EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
PORTADORES DE DEFICIÊNCIA FÉRRICA SEM ANEMIA DURANTE O
ESTRESSE FARMACOLÓGICO COM DOBUTAMINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Respostas ao Exercício e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso G. Müller

Banca examinadora

Nota/conceito

Paulo de Tarso Guerrero Müller – FAMED – UFMS (presidente)

Daniela Ribeiro Aleixo Fernandes – CARDIO SUL (titular)

Rondon Tosta Ramalho – FAMED – UFMS (titular)

Gustavo Christofolletti – UFMS (suplente)

Adalberto Vieira Corazza – UFMS (suplente)

AValiação FINAL: () Aprovada

() Reprovada

Aos meus pais Mário (in memoriam) e Anamélia, meu amor e gratidão, meus exemplos de profissionalismo e doação. Aos meus filhos Gustavo e Rafaela, amor incondicional, vocês são a razão da minha vida, minha alegria completa. Ao meu amado Junior pelo companheirismo, paciência, amor, bom humor, ajuda, confiança e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por ter me dado o dom da vida, força e saúde para alcançar meus objetivos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller, pela dedicação, estímulo, paciência, apoio e orientação em todas as fases deste trabalho. Tenho muito orgulho de ter sido orientada por ele, um pesquisador exemplar.

À enfermeira Cacilda Hildebrand pelo incentivo e orientações iniciais para a confecção do projeto. Ao fisioterapeuta Rodrigo Koch pela ajuda na inclusão do projeto no Comitê de Ética e pela realização das difusões de monóxido de carbono dos meus pacientes.

Ao colega cardiologista Leandro Steinhorst Goelzer e a fisioterapeuta Fernanda Dias, sempre muito solícitos, que também realizaram as difusões dos participantes deste trabalho.

Em especial, às técnicas de enfermagem Ester de Lima Caramalaki da Silva e Alvira Carvalho Nunes do Setor de Ecocardiografia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, sempre dedicadas e atenciosas com os pacientes, as quais foram essenciais na realização dos ecocardiogramas com estresse farmacológico.

Às enfermeiras Cristiane de Rezende Oliveira e Carla Sateles que também foram importantes para organização do Setor e realização dos exames, e às secretárias Elizabete de Moraes e Fabiane Botelho, sempre muito solícitas.

À equipe do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Hospital Universitário pela ajuda no recrutamento dos pacientes, em especial ao secretário Vander Márcio dos Santos Gomes e ao fisioterapeuta Alessandro Gomes Ramos pela realização e ensinamentos dos testes de função pulmonar.

Aos pacientes do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, que generosamente aceitaram participar do estudo, sem eles, este trabalho não seria possível.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e também à Fundação de Apoio ao Desenvolvimento da Educação, Ciência e Tecnologia em Mato Grosso do Sul (FUNDECT) pelo apoio financeiro durante o curso de Mestrado.

Ao meu cunhado Tiago pelo auxílio com as tabelas, figuras e formatações.

Aos familiares e amigos pela compreensão nos momentos de ausência, especialmente pelo carinho e cuidado com os meus filhos nestas ocasiões.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada!

RESUMO

A deficiência de ferro não anêmica (NAID) pode aumentar a pressão arterial pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A associação entre NAID e DPOC é comum na literatura e a hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação frequente da DPOC. Por meio do ecocardiograma pode-se estimar a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) a partir da velocidade sistólica máxima do refluxo tricúspide, permitindo determinar a pressão sistólica do ventrículo direito. O ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina (EFD) é seguro em pacientes com DPOC de acordo com estudos prévios. O presente trabalho observou as respostas da PSAP em portadores de DPOC e NAID, em oxigênio ambiente, no pré (repouso) e no pico do EFD (associado ou não a atropina e exercício isométrico *handgrip*). Este estudo observacional, unicêntrico, de grupos paralelos e prospectivo baseou-se em dados primários de 24 indivíduos recrutados do ambulatório de pneumologia, de 45 a 85 anos de idade, com DPOC nos estágios II a IV de GOLD, 10 dos quais apresentavam deficiência de ferro positiva (NAID+) e 14 negativa (NAID-). Das variáveis ecocardiográficas obtidas, somente o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal (VAEi; mL/m²) diferiu significativamente ($p = 0,002$) entre os grupos (30 ± 4 em NAID+ *versus* 23 ± 5 em NAID-). No estudo das câmaras cardíacas direitas, a excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice (TAPSE) (mm) no repouso foi semelhante ($p > 0,05$) entre os grupos (22 ± 2 *versus* 20 ± 4 , respectivamente). As alterações da PSAP (mmHg) no pré e pico do EFD (respectivamente 32 ± 14 *versus* 48 ± 14 para NAID+ e 29 ± 7 *versus* pico 43 ± 10 para NAID-; p do grupo = 0,400; p do tempo < 0,0001; p da interação = 0,606) também não foram significativamente diferentes entre os grupos. Em conclusão, os indivíduos portadores de DPOC com NAID+ não apresentaram maior elevação da PSAP no pico do EFD em comparação com os participantes NAID-.

Descritores: doença pulmonar obstrutiva crônica; hipertensão pulmonar; ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina; deficiência de ferro não anêmica

ABSTRACT

Non-anemic iron deficiency (NAID) can increase pulmonary artery pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The association between NAID and COPD has been widely reported, with pulmonary arterial hypertension (PAH) manifesting as a frequent complication of COPD. With the use of echocardiograms, systolic pulmonary artery pressure (SPAP) can be estimated from maximum systolic velocity of tricuspid regurgitation to determine right ventricular systolic pressure. Studies have shown that pharmacological stress echocardiography with dobutamine (DSE) is a safe procedure for COPD patients. For the present study, SPAP responses in COPD and NAID patients under ambient oxygen conditions were recorded before (at rest) and at peak DSE (associated or otherwise with atropine and isometric handgrip exercise). This single-center, parallel-group, observational, prospective study drew on primary data from 24 outpatients aged 45-85 years presenting with GOLD stages II-IV COPD, comprising 10 individuals with positive iron deficiency (NAID+) and 14 with negative iron deficiency (NAID-). Of the variables observed in the echocardiograms, only left atrium volume indexed to body surface (LAVi; mL/m²) differed significantly ($p = 0.002$) between groups (30 ± 4 for NAID+ vs. 23 ± 5 for NAID-). Study of right heart chambers revealed similar tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE; mm) at rest ($p > 0.05$) in both groups (22 ± 2 vs. 20 ± 4 , respectively). There was no significant difference in SPAP changes (mmHg) between groups before and at peak DSE (NAID+: 32 ± 14 vs. 48 ± 14 , respectively; NAID-: 29 ± 7 vs. 43 ± 10 , respectively; $p_{\text{group}} = 0.400$; $p_{\text{time}} < 0.0001$; $p_{\text{interaction}} = 0.606$). In conclusion, COPD patients with NAID+ did not exhibit greater increase in SPAP at peak DSE compared with NAID- subjects.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; dobutamine stress echocardiogram; non-anemic iron deficiency

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Classificação Espirométrica (VEF1/CVF < 0,7 após broncodilatador).....	14
Figura 2 – Casuística do estudo.....	30
Figura 3 – Gráfico das alterações na frequência cardíaca (FC) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).....	33
Figura 4 – Gráfico das alterações na saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso (SpO ₂) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-)	33
Figura 5 – Gráfico das alterações na pressão arterial sistêmica (PAS) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).....	34
Figura 6 – Gráfico das alterações na velocidade de pico do refluxo tricúspide (VRT) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).....	34
Figura 7 – Gráfico das alterações na pressão arterial sistólica pulmonar (PAP sistólica) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas, função pulmonar, parâmetros laboratoriais, comorbidades e uso de medicamentos em indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e deficiência de ferro positiva e negativa.....	31
Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos no repouso em indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e deficiência de ferro positiva e negativa.....	32
Tabela 3 - Sinais vitais (FC, SpO ₂ e PAS), VRT e PSAP no pré (repouso) e pico do EFD em indivíduos portadores de DPOC com deficiência de ferro positiva e negativa	32

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- A – Velocidade pico de enchimento diastólico tardio
cmH₂O – centímetro de água
CO₂ – dióxido de carbono
CVF – Capacidade vital forçada
DDVE – Disfunção diastólica de ventrículo esquerdo
dL – decilitro
DL_{CO} – capacidade de difusão do monóxido de carbono
DL_{COcor} – difusão de monóxido de carbono corrigida com os valores de hemoglobina
DP – desvio padrão
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DT – Doppler Tecidual
DTFP – Diretrizes para Testes de Função Pulmonar
E' – velocidade anular mitral diastólica precoce ao Doppler tecidual
E – velocidade pico de enchimento diastólico precoce
E/A – relação entre velocidade pico de enchimento diastólico precoce e velocidade pico de enchimento diastólico tardio
E/E' – relação entre velocidade pico de enchimento diastólico precoce e velocidade anular mitral diastólica precoce ao Doppler tecidual
ECO – ecocardiograma
EFD – ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina
ES – ecocardiograma de estresse
FC – frequência cardíaca
FR – frequência respiratória
GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
HAP – hipertensão arterial pulmonar
Hb – hemoglobina
Ht – hematócrito
HUMAP – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
ICC – Índice de Comorbidade Charlson
IMC – Índice de massa corpórea
kg – quilograma

L – litro
mg – miligrama
mg% – miligrama por cento
mL – mililitro
mm – milímetro
mmHg – milímetro de mercúrio
m/s – metro por segundo
NAID – deficiência férrica não anêmica
NAID+ – deficiência férrica não anêmica positiva
NAID– – deficiência férrica não anêmica negativa
OMS – Organização Mundial da Saúde
O₂ – oxigênio
PACS – *Picture Archiving and Communication System*
PAD – pressão atrial direita
PAS – pressão arterial sistêmica
P_{EF}CO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono ao final de expiração
P_{EF}O₂ – pressão expirada de oxigênio
PSAP – pressão sistólica arterial pulmonar
RT – refluxo tricúspide
s – segundos
SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SC – superfície corpórea
SISREG – Sistema Nacional de Regulação
SPMR – Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória
SpO₂ – saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso
ST – saturação de transferrina
TAPSE – excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice
TD – tempo de desaceleração da onda E
TDI – *tissue Doppler imaging*
TC6M – teste de caminhada de 6 minutos
TIBC – capacidade total de combinação do ferro
VA – volume alveolar
VAEi – volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea

VCI – veia cava inferior

VD – ventrículo direito

VE – ventrículo esquerdo

VEF1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF1/CVF – razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada

VPH – vasoconstrição pulmonar hipóxica

VRT – velocidade do refluxo tricúspide

µg – micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	13
2.1.1 Prevalência, incidência e epidemiologia.....	13
2.1.2 Definição, sintomas e risco ambiental.....	13
2.1.3 Exacerbações e hipertensão arterial pulmonar (HAP).....	14
2.1.4 Alterações hematológicas da DPOC.....	15
2.2 A Deficiência de ferro não anêmica (NAID).....	15
2.2.1 Definição de NAID e a importância do ferro.....	15
2.2.2 NAID e DPOC.....	16
2.3 O ecocardiograma (ECO) e ecocardiograma de estresse (ES).....	17
2.3.1 ECO no repouso.....	17
2.3.2 ES físico e farmacológico.....	18
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 Geral.....	21
3.2 Específicos.....	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1 Delineamento do estudo.....	22
4.2 Participantes da pesquisa.....	22
4.3 Procedimentos de coleta de dados.....	22
4.3.1 Aspectos éticos.....	22
4.3.2 As visitas.....	23
4.3.3 Exames laboratoriais.....	23
4.3.4 Testes de função pulmonar.....	24
4.3.4.1 Espirometria.....	24
4.3.4.2 Teste de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}).....	25
4.3.5 Ecocardiograma (ECO) e ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina (EFD).....	26
4.4 Análise Estatística.....	27
4.5 Viabilidade econômica.....	27

5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).	44
APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO EM REVISTA CIENTÍFICA.....	48
APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	65
ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.	67

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é responsável por 3 milhões de mortes a cada ano. Isso significa 5% de todas as causas de óbito, com estimativa de aumentos progressivos. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação frequente da DPOC, levando a aumento das exacerbações e taxas de mortalidade.

O ecocardiograma é uma ferramenta amplamente disponível para a quantificação da pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) através da mensuração da velocidade sistólica máxima do refluxo tricúspide (RT) adicionada à pressão atrial direita (PAD). O ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina (EFD) é uma técnica viável e segura em pacientes portadores de DPOC. Estudos demonstraram que a deficiência de ferro não anêmica (NAID) é bastante prevalente nos indivíduos com DPOC e pode estar associada a elevação da pressão arterial pulmonar (PAP).

Devido à importância da DPOC relacionada à NAID, que leva a menor capacidade aeróbica pré-treino, redução da resposta à reabilitação física e aumento da PAP no exercício e à possibilidade de que esta pressão aumente mais ainda no pico do EFD, levando ao diagnóstico de hipertensão pulmonar oculta, foi desenvolvida esta pesquisa. Sendo a hipertensão arterial pulmonar um marcador de aumento de intolerância ao exercício e piora das taxas de morbimortalidade no paciente portador de DPOC, a comprovação de tal ocorrência poderá tornar a reposição do ferro uma ferramenta de extrema importância para melhora na qualidade de vida e diminuição da mortalidade nestes indivíduos com NAID.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

2.1.1 Prevalência, incidência e epidemiologia

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está estimada em 9 a 10% da população acima dos 40 anos, sendo maior em fumantes e ex-fumantes do que em não fumantes, e maior também em homens do que mulheres (RABE *et al.*, 2006). O Estudo Global Burden of Disease demonstrou que mais de 250 milhões de pessoas sofrem de DPOC em todo o mundo e cerca de 3 milhões de pessoas morreram em 2016 (ZHANG *et al.*, 2017). O II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em 2004 afirmou que ainda não se conhece a real prevalência da DPOC no Brasil, estimam que esta doença em adultos maiores de 40 anos esteja presente em 12% da população, ou seja, 5.500.000 de pessoas (MARCHIORI *et al.*, 2010).

2.1.2 Definição, sintomas e risco ambiental

A DPOC é definida como uma doença respiratória comum, prevenível e tratável que é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos (PESSOA, 2009). Dispneia crônica e progressiva é o principal sintoma da DPOC e tosse crônica é o primeiro sintoma dessa doença. A produção regular de escarro, chiado e aperto no peito e outros sintomas inespecíficos como fadiga, perda de peso e anorexia são também encontrados em pacientes portadores de DPOC. Dados clínicos, fatores ambientais e a avaliação da obstrução das vias aéreas através da espirometria são fundamentais para o diagnóstico e estadiamento dessa doença. O critério diagnóstico espirométrico necessário para estabelecer o diagnóstico da DPOC é a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) menor que 0,7 após o uso do broncodilatador. Entre os indivíduos com um $VEF1/CVF < 0,7$, a gravidade da obstrução do fluxo de ar é determinada pelo nível de redução do VEF1 (VEF1 maior ou igual a 80% caracteriza o estágio I, menor que 80% e maior ou igual a 50%, o estágio II, menor que 50% e maior ou igual a 30%, o estágio III e menor que 30%, o estágio

IV, segundo a classificação de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (GOLD, 2021) (Figura 1).

Figura 1 – Classificação Espirométrica (VEF1/CVF < 0,7 após broncodilatador)

GOLD	GRAVIDADE	ESPIROMETRIA
I	Leve	• VEF1 ≥ 80% do previsto
II	Moderado	• 50% ≥ VEF1 < 80% do previsto
III	Grave	• 30% ≥ VEF1 < 50% do previsto
IV	Muito Grave	• VEF1 < 30% do previsto

(GOLD, 2021)

O tabagismo é o principal fator de risco ambiental para a DPOC. O risco da DPOC aumenta com a intensidade do tabagismo, que é tipicamente quantificada em maços-ano (um maço de cigarros fumados por dia durante 1 ano equivale a 1 maço-ano). Uma carga tabágica maior ou igual a 20 maços-ano é compatível com DPOC (GOLD, 2021). Indivíduos com hiperresponsividade das vias aéreas e certas exposições ocupacionais (por exemplo, mineração de carvão, mineração de ouro e tecidos de algodão) provavelmente também tem risco aumentado para DPOC. Em países em que a combustão de biomassa com má ventilação é usada para cozinhar, um risco aumentado de DPOC entre as mulheres foi reportado. O impacto dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento e progressão da DPOC é incerto (JAMESON *et al.*, 2020).

2.1.3 Exacerbações e hipertensão arterial pulmonar (HAP)

As exacerbações da DPOC são uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Apesar de não haver diretrizes definitivas para determinar quais pacientes com DPOC requerem hospitalização para uma exacerbação, a internação muitas vezes é necessária nos casos de acidose respiratória, piora da hipoxemia, pneumonia ou situações sociais sem suporte domiciliar adequado para o tratamento necessário (JAMESON *et al.*, 2020). A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação frequente na história natural da DPOC. Sua presença está associada a menores taxas de sobrevida e tem sido apontada como fator

preditivo de piores desfechos clínicos e uso frequente de recursos de saúde (BARBERÁ; PEINADO; SANTOS, 2003). A HAP, provocada ao longo da evolução da DPOC, é causada pela redução e amputação dos vasos pulmonares, hipoxemia crônica, reflexo de contração luminal arterial, além de doença microvascular intrínseca dos vasos pulmonares e disfunção cardíaca direita secundária à DPOC. Sabe-se que os indivíduos com DPOC são propensos a aumento anormal da PSAP sob certas condições, por exemplo, exacerbações ou exercícios, e este evento é multifatorial e não elucidado (BLANCO *et al.*, 2016). O reflexo natural destas alterações é o aumento da pressão nos segmentos arteriais pulmonares centrais, que se reflete, em última análise, no aumento da pressão no ventrículo direito (VD), que encontra aumento de resistência ao fluxo de ejeção pulmonar durante a sístole, causando o refluxo tricúspide (RT). O RT pode ser usado para determinar a pressão sistólica ventricular direita, através do qual se pode mensurar a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) (FEIGENBAUM, 2005).

2.1.4 Alterações hematológicas da DPOC

A DPOC compartilha com o RT alguns mecanismos patogênicos envolvidos na origem da anemia inflamatória. Em numerosos estudos tem-se encontrado um aumento nos valores séricos de alguns marcadores inflamatórios nos pacientes que apresentam exacerbação da sua DPOC. Um estudo referido por Smith Jr. (2010) mostrou que 21% dos indivíduos com DPOC apresentavam anemia, a qual aparece devido à inflamação e resistência à eritropoietina decorrente da ação de citocinas inflamatórias. Ainda que a policitemia secundária à hipoxemia tenha sido considerado tradicionalmente como a alteração hematológica mais característica da DPOC, estudos epidemiológicos recentes, baseados no seguimento de coortes de pacientes, têm afirmado que a anemia é também uma alteração frequente e prejudicial em diversos aspectos da enfermidade, como a dispneia, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida (ARAÚJO *et al.*, 2005). A deficiência de ferro não anêmica (NAID) é uma doença metabólica comum, afetando entre 18-48% dos indivíduos com DPOC, dependendo dos critérios diagnósticos (BARBERAN-GARCIA *et al.*; NICKOL *et al.*, 2015).

2.2 A Deficiência de ferro não anêmica (NAID)

2.2.1 Definição de NAID e a importância do ferro

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a concentração de hemoglobina (Hb) inferior a 12 g/dL para mulheres pré-menopausa e inferior a 13,0 g/dL para homens e para mulheres na fase pós-menopausa, ambos os valores considerados para o nível do mar (SMITH JR., 2010; WEISS, 1999).

O ferro desempenha um papel fundamental em muitos processos celulares que regulam a resposta à hipóxia, ao estresse oxidativo, à proliferação celular e ao metabolismo celular. É também um nutriente essencial que desempenha papel central na bioenergética celular. O metabolismo aeróbico é dependente de proteínas contendo ferro, como a Hb e o citocromo C, o qual facilita a utilização do oxigênio celular na cadeia respiratória mitocondrial. Consequentemente, a NAID, mesmo na ausência de anemia, pode ter impacto negativo na capacidade aeróbica, tanto no início quanto após o treinamento físico (BARBERAN-GARCIA *et al.*, 2015).

Os critérios para NAID em temas de DPOC são controversos e não há consenso global (BARBERAN-GARCIA *et al.*, 2015; PIZZINI *et al.*, 2020; PLESNER *et al.*, 2017). O NAID definitivo foi apontado como nível de ferritina inferior a 100 ng/mL, já o NAID funcional incluiu indivíduos com nível de ferritina entre 100-299 ng/mL e saturação de transferrina (ST) menor que 20%, com ou sem anemia leve (MARTIN-ONTIYUELO *et al.*, 2019).

2.2.2 NAID e DPOC

Entre os efeitos vasculares pulmonares conhecidos do NAID estão a desregulação do estresse oxidativo intracelular (PÉREZ-PEIRÓ *et al.*, 2021), a proliferação muscular lisa arterial pulmonar (LAKHAL-LITTLETON *et al.*, 2019) e a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) (CHENG *et al.*, 2019). A hipóxia e a deficiência do ferro poderiam estabilizar o fator 1- α e desencadear o VPH (CHENG *et al.*; LAKHAL-LITTLETON *et al.*, 2019). Apesar disso, pouca atenção tem sido dada aos efeitos hemodinâmicos envolvidos no leito vascular pulmonar em indivíduos portadores de DPOC com NAID. Além disso, a NAID na população adulta continua sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo e sua prevalência em doenças crônicas complexas é muito alta, chegando a 40% em indivíduos com DPOC (MARTIN-ONTIYUELO *et al.*, 2019). A NAID tem sido associada à redução da reabilitação física nestes pacientes (BARBERAN-GARCIA *et al.*, 2015), aumento da reatividade vascular relacionada à hipóxia em indivíduos saudáveis (FRISE *et al.*, 2016) e

aumento da PSAP estimada pelo ecocardiograma em repouso (velocidade sistólica máxima da regurgitação tricúspide $\geq 2,9$ m/s) (PLESNER *et al.*, 2017).

A NAID tem sido associada à menor atividade física e capacidade de exercício em DPOC (BARBERAN-GARCIA *et al.*, 2015; MARTIN-ONTIYUELO *et al.*, 2019) e a suplementação de ferro levou ao aumento da capacidade de exercício (SANTER *et al.*, 2020). O estudo de Cheng *et al.* (2019) com 32 participantes saudáveis de 50-80 anos de idade demonstrou que a suplementação de ferro levou a uma redução da PSAP durante o exercício, independentemente da hipóxia.

A literatura médica tem mostrado que a NAID pode aumentar a PSAP em indivíduos com DPOC no repouso (PLESNER *et al.*, 2017), porém mais estudos são necessários para demonstrar a elevação da PAP destes pacientes no exercício. Avaliações em grandes coortes de indivíduos normais demonstraram que, em resposta ao exercício, o aumento da PAP é bastante variável e que apenas em parte se relaciona com a intensidade do exercício (LANCELLOTTI *et al.*, 2017). É fundamental o estudo da relação entre NAID e suas repercussões na PSAP em vigência de aumento de fluxo pulmonar advindas da atividade física, por exemplo para expandir o conhecimento neste campo e proporcionar tratamentos factíveis.

2.3 O ecocardiograma (ECO) e ecocardiograma de estresse (ES)

2.3.1 ECO no repouso

O ultrassom cardíaco ou o ecocardiograma (ECO) é uma técnica diagnóstica por meio da qual podem ser observadas características anatômicas e fisiológicas do aparelho cardiovascular (FEIGENBAUM, 2005). O ECO é um método diagnóstico muito versátil, que pode ser aplicado em vários quadros clínicos, ele faz aquisição de imagens através do modo-M, bidimensional e tridimensional e traçados de Doppler pulsado, contínuo e tecidual para a avaliação de fluxos. É um método operador dependente, sendo a destreza no manuseio do transdutor, no sentido de se obter imagens pertinentes ao que se está estudando e um adequado conhecimento da anatomia, fisiologia e fisiopatologia cardiovascular devem estar presentes (MATHIAS JR.; TSUTSUI, 2012). O exame ecocardiográfico se inicia com as aquisições das imagens nas chamadas “janelas acústicas”, padronizadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG *et al.*, 2015). O eletrocardiograma deve sempre estar acoplado ao paciente. Os volumes e a função ventricular esquerda são parâmetros

frequentemente utilizados na prática clínica, assim com os cálculos das funções sistólica e diastólica. A fração de ejeção (FE) é calculada pela fórmula de Teichholz a partir das medidas lineares do ventrículo esquerdo (VE), para pacientes sem alteração contrátil segmentar. O cálculo da FE pelo método de Simpson deve ser realizado quando o VE perde a sua forma habitual e existe alteração da motilidade miocárdica (FEIGENBAUM, 2005). A função diastólica do VE é realizada pelo Doppler pulsado transvalvar mitral e Doppler tecidual (DT) pulsátil por meio do uso do TDI – *tissue Doppler imaging* nos planos apicais que permitem obter as velocidades do anel mitral. A PSAP é avaliada pelo gradiente de pico da velocidade do refluxo tricúspide (VRT) adicionada a pressão atrial direita (PAD). Este gradiente é obtido pela equação de Bernoulli ($PSAP = 4 \cdot (VRT)^2 + PAD$). A PAD é estimada a partir diâmetro da veia cava inferior (VCI) e da variação inspiratória do calibre da mesma, se a variação respiratória da VCI apresentar colabamento $> 50\%$ e diâmetro $\leq 2,1\text{cm}$, a PAD estimada será de 0-5mmHg (normal), se o colabamento for $< 50\%$ e o diâmetro $\leq 2,1\text{cm}$, a PAD será de 5-10mmHg, se o colabamento for $> 50\%$ e o diâmetro $\geq 2,1\text{cm}$, a PAD será de 5-10mmHg e se o colabamento for $< 50\%$ e o diâmetro $\geq 2,1\text{cm}$, a PAD será de 15mmHg (MATHIAS JR., 2013). A função sistólica do VD pode ser avaliada através da excursão sistólica do pico do anel tricúspide (TAPSE), valor normal $> 17\text{mm}$ (LANG *et al.*, 2015). O ecocardiograma é uma ferramenta amplamente disponível para a quantificação da pressão arterial pulmonar, a velocidade de pico do RT somado a PAD é uma técnica muito utilizada e tem boa correlação com o cateterismo direito (TRAMARIN *et al.*, 1991).

2.3.2 ES físico e farmacológico

A ecocardiografia de estresse (ES) tem sido mais utilizada na investigação de doença isquêmica cardíaca conhecida ou suspeita, porém a doença isquêmica do coração é apenas uma das muitas doenças que podem ser avaliadas por este método (LANCELLOTTI *et al.*, 2017). Destacam-se a avaliação da insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica, cardiomiopatia não isquêmica, doença cardíaca valvar, coração de atletas, cardiopatia congênita, transplante cardíaco e hipertensão pulmonar (HP). O ES fornece uma avaliação dinâmica da estrutura e função miocárdica sob condições fisiológicas (exercício) ou farmacológicas (dobutamina e dipiridamol). O ES pode desmascarar anormalidades estruturais e/ou funcionais, que embora ocultas no repouso, podem ocorrer sob condições de exercício ou estresse. O exercício físico é a modalidade de escolha para a maioria das

aplicações, porém o paciente tem que ter condições de realizá-lo, pode ser utilizada esteira ou bicicleta ergométrica. O estresse farmacológico não desencadeia as complexas alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais desencadeadas pelo exercício. O ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina (EFD) é a modalidade alternativa preferida para a avaliação de reserva contrátil e fluxo. O dipiridamol, vasodilatador, é a opção mais indicada para avaliação da perfusão miocárdica (MATHIAS JR., 2013).

Todos os estressores do ES têm efeitos hemodinâmicos associados. Resultam em um descompasso entre oferta e demanda miocárdica e podem induzir isquemia na presença de uma redução no fluxo coronariano de reserva, devido a estenoses epicárdicas, hipertrofia do VE ou doença microvascular. O exercício ou os fármacos estressores normalmente provocam aumento da mobilidade das paredes e da FE no pico do exame devido à redução das dimensões sistólicas ventriculares (LANCELLOTTI *et al.*, 2017).

A dobutamina atua diretamente e principalmente nos receptores β -1 adrenérgicos do miocárdio produzindo um aumento da frequência cardíaca (FC) e da contratilidade. A FC aumenta de duas a três vezes, o volume diastólico final de uma a duas vezes e a pressão arterial sistólica de uma vez e meia a duas vezes em indivíduos normais. Durante a infusão de dobutamina o volume sistólico final do VE diminui em maior extensão do que o volume diastólico final do VE e o débito cardíaco aumenta como resultado do aumento da FC e do volume sistólico. Em comparação com o exercício, há um menor recrutamento de volume sanguíneo venoso com dobutamina, de modo que os volumes do VE e o estresse da parede aumentam menos com a dobutamina (LANCELLOTTI *et al.*, 2017).

A pressão arterial pulmonar (PAP) aumenta com o exercício em pacientes com hipertensão pulmonar. Uma elevação da PAP e/ou desenvolvimento de disfunção do VD com o exercício geralmente está associada a um pior prognóstico. A imagem do ecocardiograma de estresse pós-exercício é menos confiável, uma vez que a PSAP retorna ao basal muito rapidamente (diminuindo em até 25% dentro de 3 a 5 minutos). Durante o teste de estresse as imagens são adquiridas em cada fase do exame. Como a hipóxia pode desencadear vasoconstrição arterial pulmonar, a SpO₂ deve ser medida durante o exame. Como a PAP é uma variável dependente do fluxo, ela aumentará no quadro de anemia, hipertireoidismo e exercício (LANCELLOTTI *et al.*, 2017).

Lancellotti *et al.* (2017) orientam que a velocidade máxima do refluxo tricúspide (RT) deve ser maior que 3,1m/s para determinar um a PAP anormal com o exercício. A solução

salina agitada pode ser usada para melhorar a visibilidade do envelope do RT em repouso, bem como durante os estágios do exame.

O EFD é uma técnica viável e segura em pacientes com DPOC (BOSSONE *et al.*, 1999). Outro estudo realizado pela Universidade de Michigan em pacientes portadores de DPOC avançado, que se submeteram a EFD como exame pré operatório de cirurgia de redução de volume pulmonar, identificou o exame como viável e seguro nessa população (BACH *et al.*, 1998). O EFD pode ser considerado como um “exercício” farmacológico. A dobutamina como agente estressor promove aumento do consumo de oxigênio miocárdio (como o exercício físico), com a vantagem de não ocorrer a hiperventilação no esforço máximo, a qual prejudicaria a aquisição das imagens ecocardiográficas (CAMAROZANO; WEITZEL, 2013).

Um estudo realizado em pacientes adultos com anemia falciforme e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) normal em repouso, demonstrou uma elevação anormal da PSAP induzida pelo esforço através de ecocardiograma com exercício (LIMA FILHO, 2012). A intensidade do refluxo tricúspide já foi apontada como associada à menor distância na caminhada de seis minutos (FUMAGALLI *et al.*, 2010; SCHOOS *et al.*, 2013).

Em pacientes com alto risco de HAP (portadores de mutações hereditárias ou um parente de primeiro grau com HAP familiar, pacientes com esclerodermia, com hipertensão portal, adultos com doença falciforme ou aqueles com infecção pelo HIV) a ecocardiografia de repouso anual é indicada e a ES pode ser indicada para avaliação da HAP oculta. Assim como o artigo de Rallidis *et al.* (2021) demonstrou que o EFD pode ser utilizado para detecção precoce de HAP em pacientes portadores de esclerose sistêmica.

Devido à importância do DPOC, com uma grande incidência de associação com NAID apontada na literatura e com a possibilidade de se diagnosticar a hipertensão pulmonar oculta pelo EFD (RALLIDIS *et al.*, 2021). Sendo que em pacientes com hipertensão arterial pulmonar a PAP aumenta mesmo em atividades modestas (LANCELLOTTI *et al.*, 2017), a comprovação de tal ocorrência abriria a possibilidade de reposição do ferro ser uma ferramenta de extrema importância para melhora na qualidade de vida destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar as respostas da pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e portadores de deficiência fêrrica sem anemia (NAID) durante o estresse farmacológico com dobutamina.

3.2 Específicos

3.2.1 Verificar a variação da velocidade sistólica de pico do refluxo tricúspide (RT), da saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso (SpO₂) e da pressão arterial sistêmica (PAS) nos participantes com DPOC e NAID durante o ecocardiograma em repouso e no estresse farmacológico com dobutamina.

3.2.2 Caracterizar os grupos NAID+ e NAID- quanto aos dados clínicos, função pulmonar, comorbidades, medicamentos em uso e parâmetros ecocardiográficos em indivíduos com DPOC.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, unicêntrico, de grupos paralelos e prospectivo baseado em dados primários, incluindo pacientes de março a dezembro de 2021. Os participantes foram recrutados no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

4.2 Participantes da pesquisa

Foram selecionados 24 indivíduos entre 45 e 85 anos de idade com DPOC nos estágios II – IV segundo a classificação de GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (GOLD, 2021), que não preenchem os critérios de exclusão do estudo. Alguns participantes já eram pacientes antigos do ambulatório e já faziam acompanhamento e consultas periódicas, outros chegaram ao Serviço via SISREG (Sistema Nacional de Regulação). Todos eles realizaram espirometria pré e pós broncodilatador para o diagnóstico e classificação da DPOC.

Este estudo incluiu indivíduos portadores de DPOC com pelo menos dois meses de doença estável e com terapia broncodilatadora otimizada. Os critérios de exclusão foram: oxigenoterapia crônica, infarto agudo do miocárdio anterior, anemia (hemoglobina < 12 g% para mulher e <13 g% para homens) (PIZZINI *et al.*, 2020), arritmia cardíaca grave, frequência cardíaca inferior a submáxima no pico do estresse e presença de comorbidades como asma brônquica, doenças da tireoide, insuficiência cardíaca, neoplasia, ressecção pulmonar, hipertensão não controlada ou diabetes mellitus em uso de insulina, além de pacientes institucionalizados, gestantes, indígenas ou quilombolas.

4.3 Procedimentos de coleta de dados

4.3.1 Aspectos éticos

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 20527619.2.0000.0021 (Anexo 1) aprovou o projeto de pesquisa: Refluxo tricúspide e hipertensão pulmonar em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) referente a este estudo, e todos os critérios éticos da pesquisa foram respeitados, incluindo-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Os participantes convidados a participar do estudo receberam esclarecimentos e orientações quanto aos objetivos, métodos empregados, riscos e benefícios previstos, além de liberdade para recusar a participação no mesmo, sem acarretar qualquer prejuízo ao seu tratamento. Foram garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações fornecidas pelos pacientes, assim como omitidos na divulgação dos resultados da pesquisa os dados que possam identificá-los. Somente após a aceitação da pesquisa e terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido que os indivíduos foram encaminhados às visitas.

4.3.2 As visitas

Os participantes do estudo foram submetidos a avaliação clínica, análise laboratorial do perfil férrico, provas de função pulmonar e ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina (EFD).

A primeira visita, no ambulatório de Pneumologia do HUMAP, teve como objetivo verificar os critérios de inclusão/exclusão da pesquisa, os dados demográficos e clínicos (idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea, superfície corpórea, cálculo do índice de comorbidade de Charlson, carga tabágica, comorbidades e uso de medicamentos), além de se submeter a exame físico geral. A coleta de sangue e os testes de função pulmonar (espirometria e teste de difusão de monóxido de carbono) também foram realizados.

Na segunda visita, os participantes realizaram EFD no Setor de Ecocardiografia do HUMAP. Os exames realizados já faziam parte da rotina dos pacientes desse ambulatório não ocorrendo aumento de demanda de exames para o hospital ou elevação de custos para o mesmo.

4.3.3 Exames laboratoriais

Os indivíduos selecionados realizaram a coleta de sangue no laboratório do HUMAP, com jejum obrigatório de oito horas. Foram realizados: hemograma completo, dosagem de ferro sérico (valor de referência: 61-157 $\mu\text{g/dL}$), dosagem de ferritina (valor de referência em mulheres: 13-150 ng/mL , e em homens: 30-400 ng/mL), saturação de transferrina (valor de referência: índice de saturação entre 30-50%) e TIBC (capacidade total de combinação do ferro) (valor de referência: capacidade livre: 112-346 $\mu\text{g/dL}$ e capacidade total: 250-410 $\mu\text{g/dL}$).

O ferro sérico permite quantificar o total de ferro ligado à transferrina em circulação. O TIBC é uma medida indireta da quantidade de ferro ligado à transferrina, e através deste resultado pode-se calcular a percentagem de saturação da mesma (ferro sérico/TIBC). O nível sérico de ferritina permite avaliar as reservas corporais de ferro (HILLMAN; AULT, 2002).

4.3.4 Testes de função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada com espirometria pré e pós broncodilatador e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}), seguindo os critérios ERS/ATS (MILLER *et al.*, 2005) e valores preditivos brasileiros (NEDER *et al.*, 1999; PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

4.3.4.1 Espirometria

A espirometria foi realizada conforme as Diretrizes de Teste de Função Pulmonar (DTFP) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Os testes foram feitos em sistema espirométrico VmaxTM 22d, Sensor Medics (Yorba Linda, Canada), antes e após uso de broncodilatador. O participante foi orientado a utilizar uma peça bucal descartável evitando vazamentos de ar e da necessidade da inspiração máxima seguida de uma manobra de expiração forçada, sem hesitação e sustentada, ultrapassando sempre 10 segundos e, preferencialmente, 15 segundos. Foram avaliados em tempo real a curva volume/tempo e a curva fluxo/volume, com três curvas e valores aceitáveis e dois valores reprodutíveis até o avaliador ordenar a interrupção. Sendo observados rigorosamente os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP de 2002, entre as curvas aceitáveis, os dois maiores valores de CVF e VEF1 não deveriam diferir mais do que 150 mL, escolhendo-se a maior CVF em volume (L) e o maior valor de VEF1 (L). Então, era administrado 400 μg de

salbutamol *spray* e após o paciente aguardar 15 minutos, a espirometria pós broncodilatador era realizada. Os broncodilatadores de curta duração foram suspensos por mais de 4 horas e os de longa ação por 12 horas (PEREIRA; NEDER, 2002).

4.3.4.2 Teste de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO})

Muitas são as indicações de realização do teste de DL_{CO}. Os seus resultados auxiliam na definição clínica e no acompanhamento de doenças pulmonares. Ele é utilizado em doenças intersticiais pulmonares e é útil para diferenciar os distúrbios ventilatórios restritivos, se a causa é pulmonar (valor reduzido) ou extra pulmonar (valores normais ou minimamente reduzidos). Está indicado também nas doenças vasculares pulmonares e no diagnóstico da hipertensão pulmonar idiopática. Além disso, pode ser usado para diferenciar a asma (resultado normal ou elevado) do enfisema (valores abaixo do limite inferior de referência). O teste é também um preditor de complicações de mortalidade no pós-operatório de ressecções pulmonares por neoplasia pulmonar e no diagnóstico precoce de rejeição pós transplante (RUFINO; COSTA, 2015).

O teste de DL_{CO} mede a capacidade dos pulmões de transferir o CO pela interface alvéolo-capilar, difundindo para os capilares pulmonares durante uma respiração sustentada por 10 segundos (pausa inspiratória), após a inalação de uma concentração conhecida de CO, o qual tem comportamento maior durante o exercício e menor em repouso (RUFINO; COSTA, 2015). O DL_{CO} foi realizado em aparelho COSMED (ROMA; ITÁLIA, 2010) conforme as DTFP de 2002. O participante ficava sentado confortavelmente em uma cadeira, com as pernas descruzadas, recebia orientações sobre o exame, submetia-se a um treinamento e após a colocação de um *clip* nasal, era incentivado a fazer três a cinco respirações a nível do volume corrente, respirando através de pneumotacógrafo apropriado com um filtro biológico para proteção.

Então, era solicitado que o paciente exalasse todo o ar dos pulmões e imediatamente (com a abertura automática da válvula) fizesse uma inspiração máxima (em menos de 4 segundos) e sustentasse esta inspiração por exatamente 10 segundos (sinalizados por sinal visual no computador).

A anemia é uma causa de redução da DL_{CO}. Os valores de DL_{CO} obtidos foram corrigidos com os valores da hemoglobina (DL_{COcor}), já coletada no laboratório de análises

clínicas do HUMAP. Os resultados foram corrigidos para o nível de hemoglobina e expressos em porcentagem do predito para população brasileira (NEDER *et al.*, 1999).

4.3.5 Ecocardiograma (ECO) e ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina (EFD)

Todo ecocardiograma de estresse, seja físico ou farmacológico, inicia-se com um ecocardiograma de repouso (pré), onde as medidas ecocardiográficas são realizadas e as imagens capturadas nas janelas padronizadas (longitudinal paraesternal, longitudinal transversal e apical quatro e duas câmaras) para a comparação das imagens adquiridas no pico do estresse. Os indivíduos foram admitidos no período matutino, em jejum de alimentos e água por no mínimo quatro horas, no laboratório de Ecocardiografia do HUMAP. Foram monitorizados com monitor multiparamétrico (Dixtal 2010), submetidos à punção venosa periférica no antebraço e realizado eletrocardiograma de doze derivações no aparelho da marca Dixtal. Imagens e parâmetros ecocardiográficos foram coletados com aparelho ecocardiográfico padrão (EPIQ 7C, Philips, EUA) e as imagens foram gravadas no sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) do Hospital para eventuais consultas.

Os pacientes foram então posicionados primeiramente em decúbito lateral esquerdo, para a aquisição das imagens nos cortes paraesternal longitudinal e transversal, apical quatro e duas câmaras e posteriormente colocados em decúbito dorsal para a realização dos planos supraesternal e subcostal. Foram então realizadas as medidas das cavidades cardíacas ao modo M, bidimensional e cálculo de volumes, incluindo o volume indexado atrial esquerdo (VAEi), obtido nos cortes apical 4 e 2 câmaras. A fração de ejeção do VE (FEVE) foi medida pelos métodos linear de Teichholz e bidimensional de Simpson, sendo considerado valor normal para homens, acima de 51% e para mulheres, acima de 53% (LANG *et al.*, 2015). O método detalhado para avaliação da função diastólica do VE foi publicado anteriormente (MULLER *et al.*, 2018) e incluiu: velocidade máxima da onda de enchimento precoce (onda E), o pico de velocidade da onda de enchimento atrial (onda A) e relação E/A, obtida pelo Doppler pulsado transvalvar mitral. O Doppler tecidual (DT) foi realizado nas porções septal e lateral do anel mitral para se obter a onda no início da diástole (E'). A divisão da onda E do fluxo mitral pela E' do DT (relação E/E') é extremamente útil para se avaliar as pressões de enchimento do VE (LANG *et al.*, 2015; MATHIAS JR., 2013). A função sistólica ventricular direita foi avaliada através da excursão sistólica do pico do anel tricúspide (TAPSE) pelo

modo-M, no plano apical quatro câmaras. Os pacientes foram submetidos à infusão venosa contínua de dobutamina em bomba de infusão, com verificação de pressão arterial sistêmica (PAS), frequência cardíaca (FC) e saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso (SpO₂) em cada fase da infusão do fármaco e no período de recuperação. A dobutamina foi administrada na dose inicial de 5 µg/kg/min, sendo aumentada a cada 3 minutos nas doses de 10, 20, 30 até a dose máxima de 40 µg/kg/min (se necessário), buscando alcançar a FC submáxima prevista para a idade (o equivalente a 85% da FC máxima). A FC máxima é obtida subtraindo-se a idade de 220. A atropina foi também utilizada até uma dose máxima de 2 miligramas (mg), sendo administrada a partir da infusão de 20 µg/kg/min de dobutamina. (CAMAROZANO; WEITZEL, 2013; PELLIKKA *et al.*, 2007). Cada *bolus* de atropina (0,25mg), se necessário, foi administrado com intervalo mínimo de um minuto isto, se o participante não tivesse contraindicação para o uso do fármaco (presença de doença prostática ou glaucoma) (PICANO, 2015). O eletrocardiograma de doze derivações foi realizado no repouso, pico do estresse e período de recuperação.

4.4 Análise Estatística

Os dados coletados foram tabulados em planilha no programa Excel para posterior análise estatística.

Para prever o tamanho mínimo da amostra, foram utilizados dados recentemente publicados de confiabilidade da PSAP através do EFD (PERGOLA *et al.*, 2021). Considerando uma diferença média de ferritina entre os indivíduos de 100 ng/mL, e uma diferença média de \pm DP de -1, 2 \pm 8 mmHg para pico de PSAP, 10 indivíduos em cada grupo foram necessários para alcançar um poder de 0,8, em um estudo bicaudal, com significância ajustada para um valor $p < 0,05$, em uma medida repetida de duas vias design ANOVA. O teste T-Student e Exato de Fisher tiveram 95% de confiança.

4.5 Viabilidade econômica

Este estudo foi financiado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e também pela Fundação de Apoio ao Desenvolvimento da Educação, Ciência e Tecnologia em Mato Grosso do Sul (FUNDECT, bolsa número 31515.448.2238.14082014).

5 RESULTADOS

No período de março a dezembro de 2021, trinta indivíduos portadores de DPOC nos estágios II a IV de GOLD foram recrutados para este trabalho. Três participantes foram excluídos após a primeira visita, por residirem no interior do Estado de Mato Grosso do Sul e também devido à pandemia, pois acharam difícil o retorno para a segunda visita, e se desligaram voluntariamente do estudo. Três outros participantes, realizaram as duas visitas e os exames, porém o resultado do EFD foi ineficaz, por não atingirem a frequência cardíaca submáxima. Por fim, a casuística foi composta de vinte e quatro participantes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão do estudo e realizaram perfil férrico, espirometria e EFD. A DLco foi realizada somente em 7 dos 24 participantes da amostra, 3 do grupo com deficiência de ferro positiva (NAID+) (destes, 2 indivíduos eram definitivamente NAID e 1 NAID fisiológico) e 4 do grupo com deficiência de ferro negativa (NAID-) (Figura 2). Este pequeno número de participantes que foram submetidos à DLco é explicado devido ao estudo já estar em andamento quando os primeiros testes foram realizados.

Os grupos NAID+ e NAID- foram avaliados para pontos finais primários e secundários. Os participantes tinham idade similar 65 ± 11 versus 66 ± 9 anos, respectivamente, foram semelhantes quanto ao sexo, superfície corpórea (SC), índice de massa corporal (IMC), carga tabágica e índice de Comorbidade de Charlson (ICC) (p valor $> 0,05$ para todos, Tabela 1). Da mesma forma, VEF1 (47 ± 19 versus $48 \pm 13\%$ previsto), frequência de comorbidades e uso de medicamentos não foram significativamente diferentes entre os grupos (p valor $> 0,05$ para todos, Tabela 1).

O ecocardiograma mostrou valores de repouso semelhantes entre os grupos, entretanto, o volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea (VAEi) (mL/m^2) foi significativamente diferente para os indivíduos NAID+ versus NAID- (30 ± 4 versus 23 ± 5 , respectivamente, p valor = 0,002, Tabela 2). Os valores do Doppler tecidual (DT) nas porções septal (E' septal, m/s) e lateral do anel mitral (E' lateral, m/s) também não tiveram significância entre os grupos, respectivamente 8 ± 3 versus 7 ± 2 , p valor = 0,343 e 11 ± 4 versus 8 ± 2 , p valor = 0,07 (Tabela 2). Em relação às câmaras cardíacas direitas, o TAPSE (mm) foi semelhante entre os grupos (22 ± 2 versus 20 ± 4 , p valor $> 0,05$, Tabela 2).

A pressão arterial pulmonar foi medida em todos os pacientes no pré e pico do exame, apesar de um pouco de dificuldade na aquisição do envelope do refluxo tricúspide no pico do estresse farmacológico, o Doppler foi satisfatório em todos os pacientes. Os exames foram

realizados por uma médica cardiologista ecocardiografista com ampla experiência em ecocardiogramas de DPOC. Assim, todos os registros foram considerados tecnicamente aceitáveis. As mudanças da PSAP (pré para pico, mmHg) aumentaram ao longo do tempo (p valor $<0,0001$), mas não foram significativamente diferentes entre os grupos (pré 32 ± 14 versus pico 48 ± 14 para NAID+ e pré 29 ± 7 versus pico 43 ± 10 para NAID-), Grupo p valor = 0,400 e Interação p valor = 0,606 (Tabela 3 e Figura 7). As respostas de frequência cardíaca, saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso (SpO_2) e velocidade de refluxo tricúspide também não foram significativamente diferentes (p $> 0,05$ para ambos, Tabela 3 e Figuras 3, 4 e 6). A SpO_2 aumentou significativamente para os dois grupos ao longo do tempo (p valor $< 0,0001$, Tabela 3 e Figura 4).

A título de curiosidade, 60% dos participantes NAID+ atingiram a FC submáxima com a dose de dobutamina a $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 30% com a dose de $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e somente 10% precisaram receber $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ do fármaco. Já no grupo NAID-, 13 participantes (93%) atingiram a FC almejada com a dose de $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dobutamina. Além disso, todos os indivíduos receberam pelo menos 0,25 mg de atropina e a maioria realizou exercício isométrico *handgrip* para atingir a FC submáxima.

Em três participantes da amostra estudada o resultado do EFD foi positivo para isquemia miocárdica, mas estes continuaram fazendo parte do trabalho, pois atingiram a frequência cardíaca submáxima e foi possível medir a pressão arterial pulmonar no pico do exame. Esses pacientes foram encaminhados ao ambulatório de Cardiologia do HUMAP com laudo médico e resultado impresso do exame de EFD para dar continuidade ao tratamento. Todos os indivíduos se mantiveram assintomáticos após o exame, retornando aos padrões hemodinâmicos e eletrocardiográficos basais.

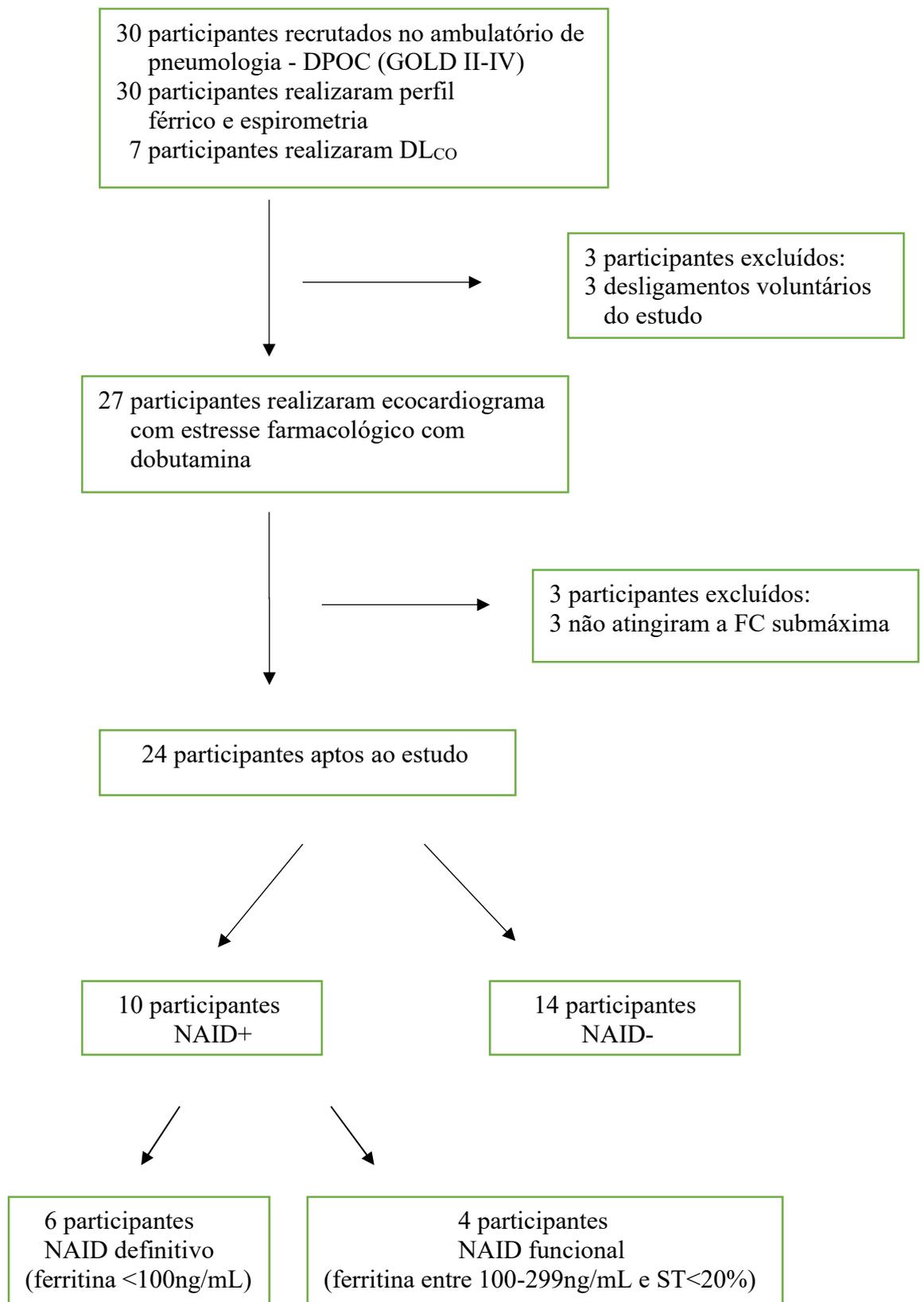
Figura 2 – Casuística do estudo

Tabela 1 - Características clínicas, parâmetros laboratoriais, função pulmonar, comorbidades e uso de medicamentos em indivíduos com portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e deficiência de ferro positiva (NAID+) e negativa (NAID-)

Características Clínicas	NAID+ (n=10)	NAID- (n=14)	P valor
Idade (anos) média ± DP	65±11	66±9	0,655
Sexo M/F (n)	4/6	5/9	0,990
SC (m ²) média ± DP	1,7±0,1	1,8±0,2	0,528
IMC (kg/m ²) média ± DP	27±5,0	27±5,7	0,886
Maços-anos média ± DP	49±40	45±34	0,930
ICC média ± DP	3,5±1,1	3,9±1,1	0,454
Parâmetros Laboratoriais			
Hb (g/dL) média ± DP	14±2	15±2	0,614
Hematócrito (%) média ± DP	43,1±5,6	44,6±4,8	0,506
FE sérico (µg/dL) média ± DP	71±31	94±25	0,004
Ferritina (ng/mL) média ± DP	113±92	368±258	0,001
Sat. de Transferrina (%) média ± DP	20±7	30±9	0,003
Função Pulmonar			
VEF1 (% pred) média ± DP	47±19	48±13	0,930
CVF (% pred) média ± DP	80±13	81±15	0,891
VEF1/CVF média ± DP	44±13	47±12	0,668
DLco (% pred) média ± DP	37±6	47±6	0,060
DLco/VA (% pred) média ± DP	61±13	72±21	0,476
Comorbidades			
HAS n (%)	7 (70%)	8 (57,1%)	0,678
DM tipo2 n (%)	1 (10%)	4 (28,6%)	0,358
ICO n (%)	2 (20%)	0	0,550
Dislipidemia n (%)	7 (70%)	7 (50%)	0,421
Medicamentos em uso			
LABA n (%)	7 (70%)	11 (78,6%)	0,665
SABA n (%)	6 (60%)	4 (28,6%)	0,211
LAMA n (%)	4 (40%)	4 (28,6%)	0,673
ICS n (%)	6 (60%)	11 (78,6%)	0,392

Abreviações: SC: superfície corpórea; IMC: índice de massa corporal; ICC: índice de Comorbidade de Charlson; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada expiratória; Sat.: saturação; pred.: predito; DLco: divisão do monóxido de carbono; VA: volume alveolar; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus tipo2; ICO: insuficiência coronariana crônica; LABA: agonistas beta2 adrenérgicos de longa ação; SABA: beta agonista de curta duração; LAMA: antagonista muscarínico de longa ação; ICS: corticoide inalatório.

Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos no repouso em indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e deficiência de ferro positiva (NAID+) e negativa (NAID-)

Variável	NAID+ (n=10)	NAID- (n=14)	P valor
Parâmetros funcionais do VE			
FE Simpson (%) média ± DP	66±4	65±5	0,354
FE Teichholz (%) média ± DP	70±5	67±5	0,168
E/A média ± DP	0,8±0,3	0,9±0,4	0,496
DT E' septal (cm/s) média ± DP	8±3	7±2	0,343
DT E' lateral (cm/s) média ± DP	11±4	8±2	0,070
E/E' média ± DP	9,4±6,6	8,7±3,2	0,578
VOL AEi (mL/m ²) média ± DP	30±4	23±5	0,002
Parâmetros funcionais do VD			
TAPSE (mm) média ± DP	22±3	20±4	0,229
VCI média ± DP	1±0,3	1,2±0,3	0,304
PAD média ± DP	6±2	6±2	0,936
HAP média ± DP	0,2±0,6	0,1±0,3	0,501

Abreviações: VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; FE: fração de ejeção; DP: desvio padrão; DT: Doppler tecidual; E: velocidade de pico de enchimento diastólico precoce; E/A: relação entre velocidade de pico de enchimento diastólico precoce e velocidade de pico de enchimento diastólico tardio; E': velocidade anular mitral diastólica precoce ao Doppler tecidual; E/E': relação entre velocidade de pico de enchimento diastólico precoce e velocidade anular mitral diastólica precoce ao Doppler tecidual; VOL AEi: volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice; VCI: veia cava inferior; PAD: pressão átrio direito; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Tabela 3 – Sinais vitais (FC, SpO₂ e PAS), VRT e PSAP no pré (repouso) e pico do EFD em indivíduos portadores de DPOC com ferro positiva (NAID+) e negativa (NAID-)

Variáveis	NAID+ (n=10)		NAID- (n=14)		p valor	p valor	p valor
	pré	pico	pré	pico	Grupo	Tempo	Interação
FC (bpm)	72±13	138±9	71±13	146±13	0.396	<0001	0.171
SpO ₂ (%)	92±5	93±5	94±4	95±2	0.195	<0001	0.625
PAS (mmHg)	143±22	147±26	137±19	149±27	0.818	0.091	0.425
VRT (m/s)	2.5±0.5	3.2±0.5	2.4±0.4	3.1±0.4	0.540	<0001	0.797
PSAP (mmHg)	32±14	48±14	29±7	43±10	0.400	<0001	0.606

Abreviações: EFD= ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina, DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica, FC= frequência cardíaca, bpm= batimentos por minuto; SpO₂= Saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso, mmHg = milímetros de mercúrio, m/s= metros por segundo; PAS= pressão arterial sistólica; VRT= Velocidade máxima do refluxo tricúspide, PSAP= pressão sistólica arterial pulmonar.

Figura 3 - Gráfico das alterações na frequência cardíaca (FC) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).

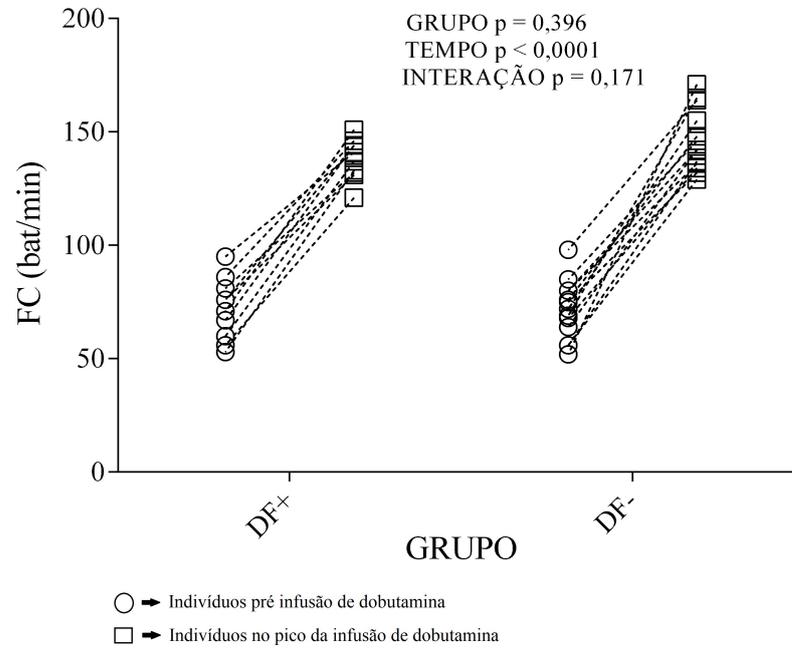


Figura 4 - Gráfico das alterações na saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso (SpO_2) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).

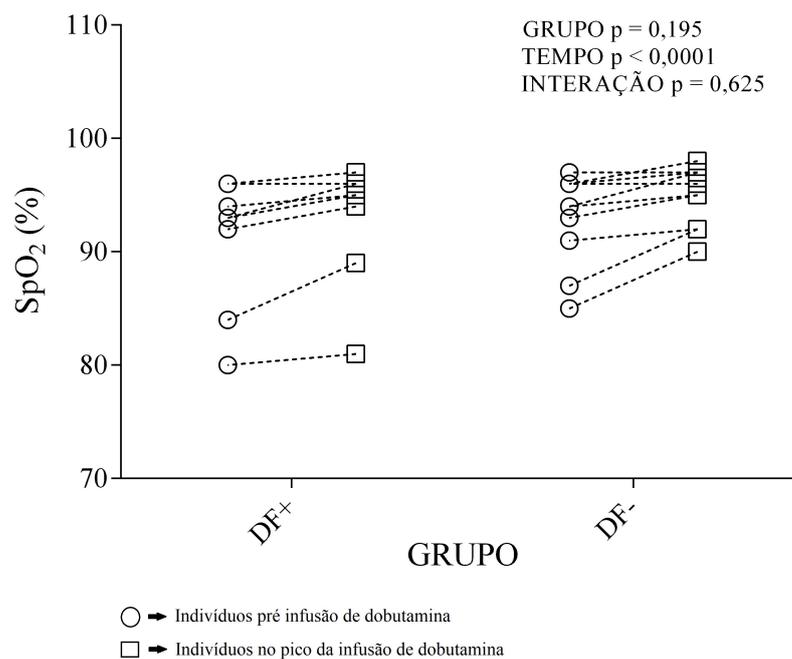


Figura 5 - Gráfico das alterações na pressão arterial sistêmica (PAS) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).

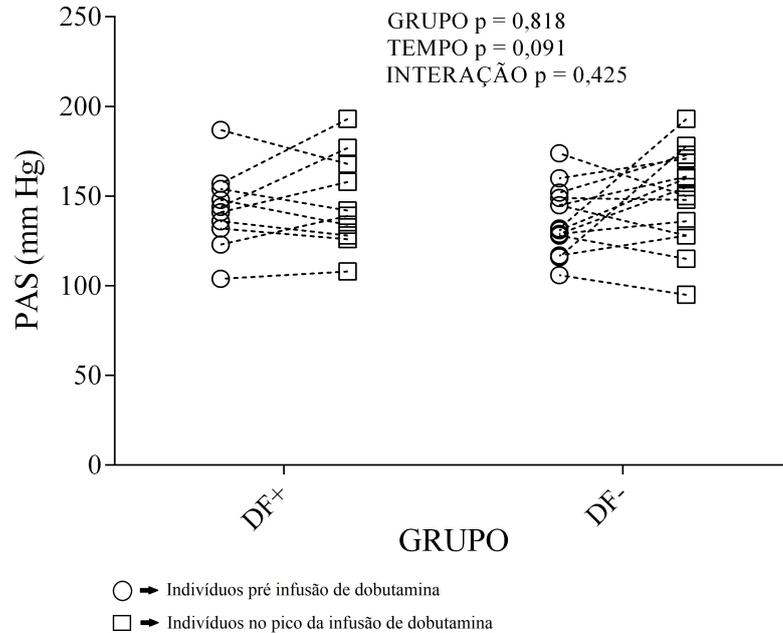


Figura 6 - Gráfico das alterações na velocidade de pico do refluxo tricúspide (VRT) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).

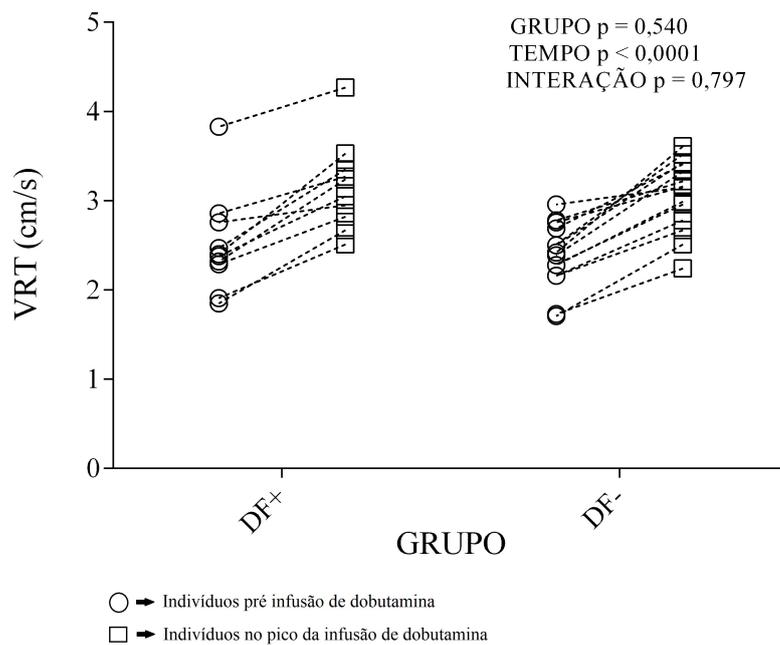
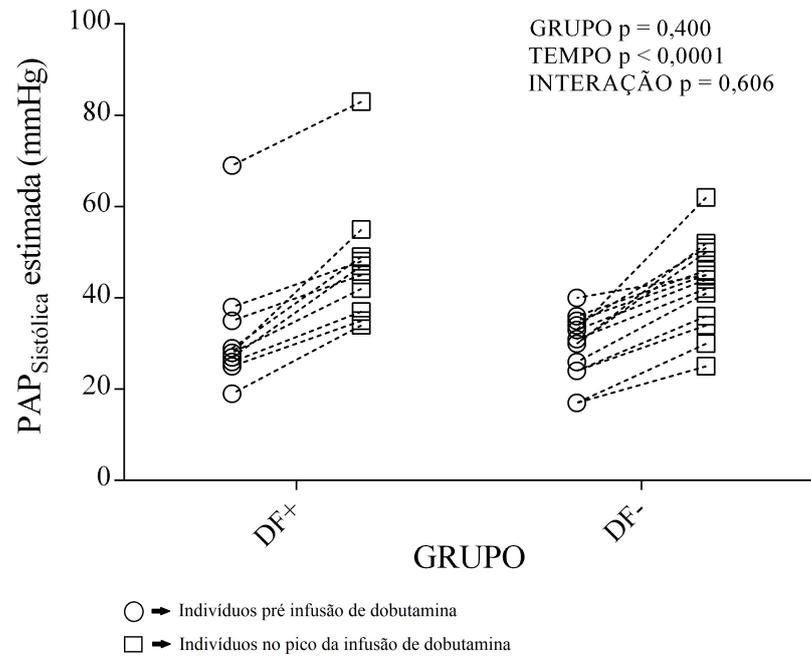


Figura 7 - Gráfico das alterações na pressão arterial sistólica pulmonar (PAP sistólica) nos estágios pré (repouso) e pico da infusão de dobutamina entre pacientes com deficiência de ferro positiva (DF+) e negativa (DF-).



6 DISCUSSÃO

Até onde se sabe, não há outro estudo que avaliou as mudanças da PSAP em indivíduos portadores de DPOC e NAID+ sob o ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina (EFD). O resultado deste trabalho não demonstrou que a deficiência de ferro leva a um aumento da PSAP nos pacientes clinicamente estáveis, em oxigênio ambiente e em condições de repouso. Um artigo descrito por Lancellotti *et al.* (2017) que forneceu recomendações para as aplicações clínicas do ecocardiograma de estresse em cardiopatia não isquêmica, reportou um pior prognóstico em pacientes portadores de hipertensão pulmonar já estabelecida submetidos a exercício com a elevação da pressão arterial pulmonar e/ou o desenvolvimento de disfunção do ventrículo direito (VD). Uma avaliação durante o exercício é justificável para entender o papel da deficiência de ferro no leito vascular pulmonar como fator limitante para a intolerância ao exercício, independentemente do comprometimento da musculatura periférica nos indivíduos com DPOC e NAID+.

O EFD está subutilizado para avaliação das respostas da PSAP na DPOC. As imagens do ecocardiograma com estresse pós-exercício são menos confiáveis, uma vez que a PSAP retorna a valores basais muito rapidamente (diminuindo até 25% dentro de 3-5 minutos). As gravações Doppler devem ser obtidas em 1 minuto após conclusão do teste (LANCELLOTTI *et al.*, 2017). O EFD tem a vantagem de poder ser realizado em pacientes incapazes de realizar exercícios. No entanto, na população de DPOC, o exercício tem a vantagem de desencadear uma inequívoca hipoxemia, ou, pelo menos, (BARBERAN-GARCIA *et al.*, 2015) diminuir a queda de pO₂ de sangue venoso durante o exercício, que pode atuar como um estímulo à vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH), possivelmente exacerbado na presença NAID (CHENG *et al.*, 2019).

Recentemente, o EFD tem sido utilizado para detectar hipertensão arterial pulmonar oculta na presença de PSAP normal sob ecocardiografia padrão, com precisão diagnóstica satisfatória em comparação com métodos invasivos (RALLIDIS *et al.*, 2021), este estudo corrobora a importância e valida o nosso trabalho uma vez que também utilizamos o EFD para avaliar as respostas da PSAP no repouso e no pico do exame em pacientes DPOC com NAID+.

Nosso estudo não foi desenhado para detectar a incidência de HAP em DPOC com NAID+. Assim, a pequena amostra do nosso estudo impede conclusões que poderiam confirmar os resultados de Plesner *et al.* (2017) no que diz respeito ao aumento da frequência

de HAP em DPOC com NAID sob ecocardiografia padrão e condições de repouso. Considerando uma precisão diagnóstica para HAP no repouso com a velocidade sistólica máxima do refluxo tricúspide (RT) $\geq 2,9$ m/s e $> 3,1$ m/s no pico do estresse (LANCELLOTTI *et al.*, 2017; RALLIDIS *et al.*, 2021), ambos os grupos apresentaram a mesma frequência de HAP leve (~20%). Porém, devemos considerar que no estudo de Plesner *et al.* (2017) foram incluídos apenas indivíduos portadores de DPOC com NAID definitivo (ferritina < 100 ng/ml). A amostra do nosso trabalho foi semelhante a um ensaio clínico realizado por Martin-Ontiyuelo *et al.* (2019), que definiu NAID+ com um nível de ferritina < 100 ng/ml ou um nível de ferritina entre 100 e 299 ng/ml com saturação de transferrina $< 20\%$, com ou sem anemia leve, onde os participantes do grupo NAID+ foram associados a menor capacidade de realização de atividade física diária em relação ao grupo NAID-. Assim como o trabalho realizado por Barberan-Garcia *et al.* (2015) que também englobou no grupo NAID+ os indivíduos NAID funcional e definitivo.

A constatação de um aumento significativo do VAEi no grupo NAID+ é difícil de avaliar, considerando o pequeno número de indivíduos e a ausência de medidas invasivas. Além disso, não houve alteração significativa quanto a presença de disfunção diastólica entre os grupos, os participantes de ambos os grupos tinham função diastólica do VE normal ou disfunção grau 1. Apesar da deficiência de ferro poder induzir distúrbio energético no miocárdio secundário à disfunção mitocondrial, induzindo a redução da reserva ventricular (MARTENS *et al.*, 2021), um estudo prévio não apresentou pressões anormais de enchimento cardíaco em indivíduos NAID+ (MARTENS *et al.*, 2018) e em nosso estudo a TAPSE foi normal e semelhante em ambos os grupos. Como limitação deste estudo, apontamos o pequeno número de indivíduos e a possibilidade de superestimação do diagnóstico NAID devido à inclusão do NAID funcional (PLESNER *et al.*, 2017), apesar de 60% dos participantes da nossa casuística do grupo NAID serem NAID definitivo,

Estudos futuros devem ser realizados incluindo maior número de pacientes, avaliação de estresse físico e intervenção com reposição de ferro para o diagnóstico precoce de hipertensão pulmonar oculta e melhora da tolerância ao exercício e na qualidade de vida dos indivíduos portadores de DPOC e NAID.

7 CONCLUSÃO

A NAID em indivíduos portadores de DPOC não induziu a um aumento maior da pressão arterial pulmonar (PSAP) no repouso e durante a ecocardiografia de estresse farmacológico com dobutamina em comparação aos participantes NAID-. Não houve variação significativa da VRT, SpO₂ e PAS entre os grupos NAID+ e NAID-.

Na amostra estudada não se observou alterações significativas entre NAID+ e NAID- quanto aos dados clínicos, função pulmonar, comorbidades ou medicamentos em uso. Quanto aos parâmetros ecocardiográficos, o volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea foi maior no grupo NAID+.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, R. B.; CAMISACA, M. T.; BRITTO, R. R.; PARREIRA, V. F. O uso da ventilação não invasiva na reabilitação pulmonar em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: uma revisão de literatura. **Fisioterapia em movimento**, v. 18, n. 1, p. 49-57, 2005.
- BACH, D. S.; CURTIS, J. L.; CHRISTENSEN, P. J.; IANNETTONI, M. D.; WHYTE, R. I.; KAZEROONI, E. A.; ARMSTRONG, W.; MARTINEZ, F. J. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. **CHEST**, v. 114, n. 4, p. 972-980, 1998.
- BARBERÀ, J. A.; PEINADO, V. I.; SANTOS, S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 21, n. 5, p. 892-905, May. 2003. DOI: 10.1183/09031936.03.00115402.
- BARBERAN-GARCIA, A.; RIDRÍGUEZ, D. A.; BLANCO, I.; GEA, J.; TORRALBA, Y.; ARBILLAGA-ETXARRI, A.; BARBERÀ, J. A.; VILARÓ, J.; ROCA, J.; OROZCO-LEVI, M. Non-anemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. **Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology**, v. 20, p. 1089-1095, 2015.
- BLANCO, I.; PICCARI, L.; BARBERÀ, J. A. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component. **Respirology**, v. 21, n. 6, p. 984-994, Aug. 2016. DOI: 10.1111/resp.12772.
- BOSSONE, E.; MARTINEZ, F. J.; WHYTE, R. I.; IANNETTONI, M. D.; ARMSTRONG, W. F.; BACH, D. S. Dobutamine stress echocardiography for the preoperative evaluation of patients undergoing lung volume reduction surgery. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 118, n. 3, p. 542-546, Sept. 1999.
- CAMAROZANO, A. C.; WEITZEL, L. H. **Ecocardiografia de estresse e contraste**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013.
- CHENG, H. Y.; FRISE, M. C.; CURTIS, M. K.; BART, N. K.; PETOUSI, N.; TALBOT, N. P.; BALANOS, G. M.; ROBBINS, P. A.; DORRINGTON, K. L. Intravenous iron delivers a sustained (8-week) lowering of pulmonary artery pressure during exercise in healthy older humans. **Physiol Rep**, v. 7, n. 13, p. e14164, Aug. 2019. DOI: 10.14814/phy2.14164.
- CURKENDALL, S. M.; DELUISE, C.; JONES, J.K. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. **Annals of Epidemiology**, v. 16, n. 1, p. 63-70, 2006.
- EL AOUAR, L. M. M.; MEYERFREUD, D.; MAGALHÃES, P.; RODRIGUES, S. L.; BALDO, M. P.; BRASIL, Y.; EL AOUAR, S. M.; EL AOUAR, N. A.; MILL, L. G.; CAMPOS FILHO, O. Relação entre volume do átrio esquerdo e disfunção diastólica em 500 casos de uma população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 1, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20130109>.
- FEIGENBAUM, H.; ARMSTRONG, W. F.; RYAN, T. Traduzido de: **Feigenbaum's echocardiography**, Sixth Edition. Philadelphia, PA 19106 U.S.A.: 2005.

FRISE, M. C.; CHENG, H. Y.; NICKOL, A. H.; CURTIS, M. K.; POLLARD, K. A.; ROBERTS, D. J.; RATCLIFFE, P. J.; DORRINGTON, K. L.; ROBBINS, P. A. Clinical iron deficiency disturbs normal human responses to hypoxia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 6, p. 2139-2150, 2016.

FUMAGALLI, E.; RIBEIRO, M. A. O.; FERREIRA, M. S.; SANTOS, C. I. S. Utilização do teste de caminhada de 6 minutos no manejo da hipertensão pulmonar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. e10-3, 2010.

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disase, 2022. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GHIO, S.; FORTUNI, F.; GRECO, A.; TURCO, A.; LOMBARDI, C.; SCELSE, L.; RAINERI, C.; MATRONE, B.; VULLO, E.; GUIDA, S.; BADAGLIACCA, R.; VISCONTI, L. O. Dobutamine stress echocardiography in pulmonar arterial hipertension. **International Journal of Cardiology**, v. 270, p. 331-335, 2018.

HILLMAN, R. S.; AULT K. A. **Hematology in clinical practice**. New York: McGraw-Hill, 2002.

JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. **Harrison's Manual of Medicine**, 20th Ed. The United States: McGraw-Hill Education, 2020. *E-book*. ISBN: 978-1-26-045534-2.

LAKHAL-LITTLETON, S.; CROSBY, A.; FRISE, M. G.; CARR, C. A.; LOICK, P. A. M.; ROBBINS, P. A. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. **Proc Natl Acad Sci U. S. A.**, v. 116, n. 26, p. 13122-13130, June 25, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1822010116>. Acesso em: 31 maio 2019.

LANCELLOTTI, P.; PELLIKKA, P. A.; BUDTS, W.; CHAUDHRY, F. A.; DONAL, E.; DULGHERU, R.; EDVARDBSEN, T.; GARBI, M.; HA, J. W.; KANE, G. C.; KREEGER, J.; MERTENS, L.; PIBAROT, P.; PICANO, E.; RYAN, T.; TSUTSUI, J. M.; VARGA, A. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 30, n. 2, Feb. 2017.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>. Acesso em: 18 Feb. 2015.

LIMA FILHO, N. N. Elevação anormal da pressão sistólica arterial pulmonar induzida pelo esforço em pacientes adultos com anemia falciforme: um estudo com ecocardiografia com estresse físico. **Repositório Institucional UNIFESP**, n. 70, 2012.

MARCHIORI, R. C.; SUSIN, C. F.; LAGO, L. D.; FELICE C. D.; SILVA D. B.; SEVERO M. D. Diagnóstico e tratamento da DPOC exacerbada na emergência. **Revista da AMRIGS, Porto Alegre**; n. 54, p. 214-223, abr./jun. 2010.

MARTENS, P.; CLAESSEN, G.; VAN DE BRUAENE, A.; VERBRUGGE, F. H.; HERBOTS, L.; DENDALE, P.; VERWERFT, J. Iron Deficiency Is Associated With Impaired Biventricular Reserve and Reduced Exercise Capacity in Patients With Unexplained Dyspnea. **Journal of Cardiac Failure**, v. 27, n. 7, p. 766-776, 2021.

MARTENS, P.; VERBRUGGE, F. H.; NIJST, P.; DUPONT, M.; MULLENS, W. Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. **European Journal Heart Failure**, v. 20, n. 4, p. 806-808, 2018.

MARTIN-ONTIYUELO, C.; RODÓ-PIN, A.; ECHEVERRÍA-ESNAL, D.; ADMETLLÓ, M.; DURAN-JORDÀ, X.; GEA J.; BARREIRO E.; RODRÍGUEZ-CHIARADÍA, D. A. Intravenous iron replacement improves exercise tolerance in COPD: A randomised trial. **European Respiratory Journal**, v. 58, p. 0-1200, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.OA1200>. Acesso em: 25 nov. 2021.

MARTIN-ONTIYUELO, C.; RODÓ-PIN, A.; ECHEVERRÍA-ESNAL, D.; ADMETLLÓ, M.; DURAN-JORDÀ, X.; GEA, J.; BARREIRO, E.; RODRÍGUEZ-CHIARADÍA, D. A. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? **International Journal of COPD**, v. 14, p. 211-214, 2019.

MATHIAS JR., W. **Manual de ecocardiografia**. 3. ed. rev. e ampl. Barueri, SP: Manole, 2013.

MATHIAS JR., W.; TSUTSUI, J. M. **Ecocardiografia**. Barueri, SP: Manole, 2012.

MILLER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; VAN DER GRINTEN, C. P. M.; GUSTAFSSON, P.; JENSEN, R.; JOHNSON, D. C.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; NAVAJAS, D.; PEDERSEN, O. F.; PELLEGRINO, R.; VIEGLI, G.; WANGER, J. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319-338, 2005. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.

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 exertional ventilatory inefficiency in COPD. **Respiratory Medicine**, v. 145, p. 888-890, 2016.

NAUGUEH, S. F.; SMISETH, O. A.; APPLETON, C. P.; BYRD III, B. F.; DOKAINISH, H.; EDVARSDEN, T.; FLACHSKAMPF, F. A.; GILLEBERT, T. C.; KLEIN, A. L.; LANCELLOTTI, P. L.; MARINO, P.; OH, J. K.; POPESCU, B. A.; WAGGONER, A. D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal - Cardiovascular Imaging**, v. 17, n. 12, p. 1321-1360, Dec. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>. Acesso em: 15 jul. 2016.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 729-737, 1999.

NICKOL, A. H.; FRISE, M. C.; CHENG, H. Y.; MCGAHEY, A.; MCFADYEN, B. M.; HARRIS-WRIGHT, T.; BART, N. K.; CURTIS, M. K.; KHANDWALA, S.; O'NEILL, D. P.; POLLARD, K. A.; HARDINGE, F. M.; RAHMAN, N. M.; ARMITAGE, A. E.; DORRINGTON, K. L.; DRAKESMITH, H.; RATCLIFFE, P. J.; ROBBINS, P. A. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **BMJ Open**, v. 6; n. 5, p. 7:e007911, July 2015. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007911.

PELLIKKA, P. A.; NAUGUEH, S. F.; ELHENDY, A. A.; KUEHL, C.A.; SAWADA, S. G. Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a realização, interpretação e aplicação da Ecocardiografia de Estresse. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia: imagem cardiovascular**, v. 26, n. 4, p. 242-266, 2013.

PEREIRA, C. A.; NEDER, J. A., Diretrizes para testes de função pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, supl. 3, 2002.

PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 4, p. 397-406, 2007.

PÉREZ-PEIRÓ, M.; MARTÍN-ONTIYUELO, C.; RODÓ-PI, A.; PICCARI, L.; ADMETLLÓ, M., DURÁN, X. RODRÍGUEZ-CHIARADIA, D. A.; BARREIRO, E. Iron Replacement and Redox Balance in Non-Anemic and Mildly Anemic Iron Deficiency COPD Patients: Insights from a Clinical Trial. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, p. 1191, Sept. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091191>.

PERGOLA, V.; PREVITERO, M.; LORENZONI, G.; OCAGLI, H.; SIMETI, G.; ARUTA, P.; BARITUSSIO, A.; CECCHETTO, A.; LEONI, L.; MANCUSO, D.; GREGORI, D.; DI SALVO, G.; ILICETO, S.; MELE, D. Feasibility and Role of Right Ventricular Stress Echocardiography in Adult Patients. **Journal Cardiovascular Echography**, v. 31, n. 2, p. 68-72, Apr.- June 2021. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_4_21 Acesso em: 28 July 2021.

PESSÔA, C. L. C.; PESSÔA, R. S. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. **Pulmão RJ - Atualizações Temáticas**; ano 1, n. 1, p. 7-12, 2009.

PICANO, E. **Stress Echocardiography**. 6th. Ed. Italy: Springer International Publishing, 2015. ISBN 978-3-319-20957-9. *E-book*. ISBN 978-3-319-20958-6. DOI 10.1007/978-3-319-20958-6.

PIZZINI, A.; AICHNER, M.; SONNWEBER, T.; TANCEVSKI, I.; WEISS, G.; LÖFFLER-RAGG, J. The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. **Int J Med Sci**, v. 17, n. 14, p. 2232-2239, 2020.

PLESNER, L. L.; SCHOOS, M. M.; DALSGAARD, M.; GOETZE, J. P.; KJOLLER, E.; VESTBO, J.; IVERSEN, K. Iron Deficiency in COPD Associates with Increased Pulmonary

Artery Pressure Estimated by Echocardiography. **Heart, Lung and Circulation**, v. 26, p. 101-104, 2017.

RALLIDIS, L. S.; PAPANGELOPOULOU, K.; MAKAVOS, G.; VAROUNIS, C.; ANTHI, A.; ORFANOS, S. E. Low-Dose Dobutamine Stress Echocardiography for the Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Selected Patients with Systemic Sclerosis Whose Resting Echocardiography Is Non-Diagnostic for Pulmonary Hypertension. **J Clin Med**, v. 10, n. 17, 2021.

RIBEIRO, K. P. Programa de reabilitação pulmonar com e sem treinamento muscular inspiratório em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) [tese]. Piracicaba (SP): Faculdade de Ciências da Saúde; 2006.

RUFINO, R.; COSTA, C. H. Cem anos do Teste de Difusão ao Monóxido de Carbono nas Doenças Pulmonares. **Pulmão**, v. 24, n.1, p. 28-32, Rio de Janeiro, 2015.

SAHA, S.K.; KIOTSEKOGLOU, A.; SÖDERBERG, S. Dobutamine stress echocardiography in pulmonar hipertension: A taste of old wine in a new bottle. **International journal of Cardiology**, v. 270, p. 355-356, 2018.

SANTER, P.; MCGAHEY, A.; FRISE, M. C.; PETOUSHI, N.; TALBOT, N. P.; BASKERVILLE, R.; BAFADHEL, M.; NICKOL, A. H.; ROBBINS, P. A. Intravenous iron and chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 7, n.1, 2020.

SCHONHOFER B.; KOHLER D. Effect of non-invasive mechanical ventilation on sleep and nocturnal ventilation in patients with chronic respiratory failure. **THORAX**, v. 55, p. 308 - 313, 2000.

SCHOOS, M. M.; DALSGAARD, M; KJAERGAARD, J.; MOESBY, D.; JENSEN, S. G.; STEFFENSEN, I.; IVERSEN, K. K. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **BCM Cardiovascular Disorders**, v.13, p. 84, 2013.

SMITH JR., R. E. The clinical and economic burden of anemia. **Am J Manag Care**, v. 16, n. 3, p. 59-66, 2010.

TRAMARIN, R.; TORBICKI, A.; MARCHANDISE, B.; LAABAN, J. P.; MORPURGO, M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. **European Heart Journal**, v. 12, p. 103-111, 1991.

UTIDA, K.; AUGUSTO, T.; MULLER, P.; XAVIER, A. C. W. COPD-Left ventricular diastolic dysfunction overlap and ventilatory inefficiency. **European Respiratory Journal**, v. 52, p. 2456, 2018.

WEISS, G. Iron and anemia of chronic disease. **Kidney International**, v. 55, n. 69, p. S12-S17, 1999.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Respostas da pressão sistólica arterial pulmonar em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica e portadores de deficiência férrica sem anemia durante o estresse farmacológico com dobutamina”, que será realizada pela médica Ana Christina Wanderley Xavier, sob orientação do Prof. Paulo de Tarso Guerrero Müller. A pesquisa será desenvolvida no ambulatório de pneumologia, no laboratório de análises clínicas e no setor de ecocardiografia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP). Você precisa decidir se quer participar ou não desta pesquisa, porém não tenha pressa. Leia cuidadosamente o texto abaixo e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver.

O objetivo central do estudo é a realização do ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina (EFD) para obtenção de medidas, como o refluxo tricúspide e a saturação de oxigênio no repouso e no pico do exame. O exame também tem o objetivo de identificar sinais que indicam doença das artérias coronárias, que possa causar angina ou infarto. O convite a sua participação se deve ao fato de você apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica, nos estágios II – IV de GOLD, sua relação com o EFD e também com deficiência de ferro sem anemia. Não poderão participar desse estudo as pessoas que fazem uso crônico de oxigênio, apresentarem infarto agudo do miocárdio anterior, anemia (hemoglobina < 12 g% para mulher e <13 g% para homens) (PIZZINI *et al.*, 2020), arritmia cardíaca grave, frequência cardíaca inferior a submáxima no pico do estresse e presença de comorbidades como asma brônquica, doenças da tireoide, insuficiência cardíaca, neoplasia, ressecção pulmonar, hipertensão não controlada ou diabetes mellitus em uso de insulina, além de pacientes institucionalizados, gestantes, indígenas ou quilombolas.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como se retirar da pesquisa a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não participar ou desistir de fazer parte do estudo em andamento. Mas, sua participação é muito importante para a realização da pesquisa.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e os dados coletados durante o estudo serão armazenados em arquivos digitais, mas somente terão acesso aos mesmos a pesquisadora e seu orientador, e o material será armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Participarão deste estudo a pesquisadora, que é uma médica cardiologista e ecocardiografista treinada do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian e o orientador do estudo.

Você está sendo convidado a participar deste estudo que será composto de duas visitas.

Na primeira visita será realizada uma entrevista sobre dados sociodemográficos e dados da sua história clínica, coletados exames de sangue e em seguida você será submetido a um teste de sopro (espirometria), onde você irá soprar três vezes em um bucal, depois irá inalar um medicamento broncodilatador chamado salbutamol e soprará três vezes novamente. Posteriormente, será realizado outro teste de sopro (teste de difusão de monóxido de carbono) no qual 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). O tempo de realização da entrevista será em média de 10 minutos e do exame cerca de 20 minutos. Na espirometria, o medicamento pode ocasionar as seguintes reações: náuseas, aumento do apetite, taquicardia, câibras, fraqueza, tremor, dor de cabeça, insônia, nervosismo, tontura, tosse, bronquite, resfriado e/ou asma, porém muito difíceis de ocorrer.

Antes da espirometria, será realizada a coleta de sangue com jejum mínimo de 8 horas (sendo coletados os seguintes exames: hemograma, dosagem de ferro sérico, ferritina, saturação de transferrina e capacidade total de ligação de ferro ou TIBC).

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

A segunda visita será no setor de ecocardiografia, com jejum de 4 horas. O coração pode ser estimulado com o exercício físico (esteira, por exemplo) ou com medicamento, neste estudo será utilizada a dobutamina, que será administrada em veia periférica nas doses calculadas de acordo com o seu peso, e atropina se necessário, além de exercício isométrico *handgrip* para atingir a frequência cardíaca submáxima (para o exame ser considerado eficaz).

O tempo de duração do exame é de aproximadamente 40 minutos. O teste será interrompido em qualquer situação em que houver risco para sua saúde, como falta de ar excessiva, aumento da pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg, taquiarritmias ventriculares complexas, cefaléia acompanhada ou não de náuseas, hipotensão (queda de 30-40mmHg da pressão arterial sistólica) e mais raramente bradicardia e taquiarritmias supraventriculares.

Em caso de qualquer problema que possa ocorrer o setor dispõe de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência, cumprindo todas as regras da vigilância sanitária (com todos os recursos de reanimação cardiorrespiratória em casos mais graves). Em caso de necessitar de internação, numa eventualidade de emergência, estamos dentro de um Hospital Universitário, que dispõe de Pronto Socorro, Unidade Coronariana, Unidade de Terapia Intensiva e sala de Hemodinâmica adequados para dar seguimento a seu atendimento e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual o Hospital é vinculado.

Entre os benefícios de participar deste estudo, está a possibilidade de realizar testes para verificar sua capacidade pulmonar e avaliação anatômica e funcional cardíaca no repouso e durante o estresse farmacológico. Além disso, poderá conhecer se tem pressão elevada nas artérias do pulmão, deficiência férrica sem anemia e se é portador de doença coronariana entre outras. 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 e inclusive será encaminhado para o tratamento das doenças com as especialidades necessárias. 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. Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na dissertação.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo entre em contato com Ana Christina Wanderley Xavier, pesquisadora deste estudo, no Setor de Ecocardiografia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) localizado na avenida Costa e Silva, s/n, Campo Grande – MS, pelo número de telefone celular (67) 99906-4388 ou pelo e-mail: anacwxg@gmail.com. Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP (no campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, localizado na avenida Costa e Silva, s/n – Prédio das Pró Reitorias, 1º andar – sala do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP, Campo Grande – MS, pelo número de telefone (67) 3345-7187 ou pelo e-mail: cepconeppropp@ufms.br. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir com o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Este termo de consentimento é redigido em duas vias, sendo uma para você e uma para o pesquisador e você receberá uma via assinada. Por favor, caso aceite participar, rubrique todas as páginas e assine a última página.

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

Data ____ / ____ / ____

Nome do participante _____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE B – Artigo original submetido em revista científica

Lung

Pulmonary Arterial Pressure Changes under Stress Ecocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD subjects

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Pulmonary Arterial Pressure Changes under Stress Ecocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD subjects
Article Type:	Brief Report
Keywords:	Iron deficiency; Chronic obstructive pulmonary disease; Dobutamine stress echocardiography; Pulmonary arterial pressure
Corresponding Author:	Paulo de Tarso Guerrero Muller, Ph.D. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande, Mato Grosso do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ana Christina Wanderley Xavier, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ana Christina Wanderley Xavier, MSc Rodrigo Koch, MSc Leandro Steinhorst Goelzer, MD, MSc Paulo de Tarso Muller, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	fundect (31515.448.2238.14082014) Dr. Paulo de Tarso Muller
Abstract:	Non-anemic iron deficiency (NAID) is common in COPD, and could induce functional/structural changes in the pulmonary vascular bed. Thus, we aimed to study, during resting and ambient oxygen conditions, the systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) changes during dobutamine stress echocardiography (DSE) for NAID+ compared to NAID- subjects with COPD. Thus, ten subjects with NAID+ were compared with fourteen NAID- subjects for sPAP measurement. At baseline, only left atrial volume was significantly different between groups (30±4 vs 23±5 mL*m2), respectively, (p-value=0.002). For the right side, TAPSE (mm) was similar between-groups (22±2 vs 20±4, p-value > 0.05), at baseline. The sPAP (mmHg) changes were also not significantly different between groups (pre 32±14 vs peak 48±14 for NAID+ and pre 29±7 vs peak 43±10 for NAID-, Group p-value=0.400, Time p-value < 0.0001, and Interaction p-value=0.606). In conclusion, COPD subjects with NAID do not show increased sPAP responses compared with iron-replete subjects.
Suggested Reviewers:	Wilfried Mullens, DSc Head, Hasselt University: Universiteit Hasselt wmulle0@hotmail.com Luis Plesner, PhD Researcher, KAS Herlev: Herlev Hospital louislindplesner@gmail.com Giovanna Pelá, DSc Researcher, University of Parma: Università degli Studi di Parma giovanna.pela@unipr.it

Brett Fenster, DSc
Researcher, NJH: National Jewish Health
fensterb@njhealth.org

[Click here to view linked References](#)

16 February 2022

To_ The Editor-in-Chief: LUNG JOURNAL

Peter Dicipinigaitis, MD, Professor of Medicine (Critical Care) and Director of the Montefiore Cough Center.

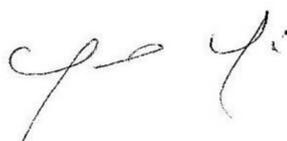
Ref: *“Pulmonary Arterial Pressure Changes under Stress
Ecocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD subjects”*

Dear Professor *Dicipinigaitis*,

Please find enclosed this **BRIEF REPORT** paper for consideration of publication in the LUNG JOURNAL. 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)



Prof. Paulo T Müller

Click here to view linked References

LUNG JOURNAL

MANUSCRIPT TYPE: "BRIEF REPORT"

Pulmonary Arterial Pressure Changes under Stress
Ecocardiography in Non-Anemic Iron Deficient
COPD subjects

Authorship order: Ana Christina Wanderley Xavier^{1,2} MD, Rodrigo Koch¹ FT MSc, Leandro Steinhilzer Goelzer¹ MD MSc, Paulo T. Muller¹ MD PhD

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. ²Echocardiography Unit, Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil.

Contact of the corresponding author

P.T.Müller, DSc. Head, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR)

Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS).

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.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ABSTRACT

Non-anemic iron deficiency (NAID) is common in COPD, and could induce functional/structural changes in the pulmonary vascular bed. Thus, we aimed to study, during resting and ambient oxygen conditions, the systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) changes during dobutamine stress echocardiography (DSE) for NAID+ compared to NAID- subjects with COPD. Thus, ten subjects with NAID+ were compared with fourteen NAID- subjects for sPAP measurement. At baseline, only left atrial volume was significantly different between groups (30 ± 4 vs 23 ± 5 mL·m²), respectively, (p-value=0.002). For the right side, TAPSE (mm) was similar between-groups (22 ± 2 vs 20 ± 4 , p-value > 0.05), at baseline. The sPAP (mmHg) changes were also not significantly different between groups (pre 32 ± 14 vs peak 48 ± 14 for NAID+ and pre 29 ± 7 vs peak 43 ± 10 for NAID-, Group p-value=0.400, Time p-value < 0.0001, and Interaction p-value=0.606). In conclusion, COPD subjects with NAID do not show increased sPAP responses compared with iron-replete subjects.

Introduction

1
2 Non-anemic iron deficiency (NAID) is a common metabolic disorder, affecting
3
4 between 18-48% of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
5
6 [1,2]. Among the known pulmonary vascular effects of NAID are intracellular
7
8 oxidative stress dysregulation [3], pulmonary arterial smooth muscle
9
10 proliferation [4], and hyperreactive hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)
11
12 [5]. Thus, NAID could be associated with increased systolic pulmonary arterial
13
14 pressure (sPAP) under resting conditions in COPD subjects [6]. Hypoxia (and
15
16 iron deficiency) could stabilize the hypoxia induced factor 1- α and trigger HPV
17
18 [4,5]. In spite of this, little attention has been given to the hemodynamic effects
19
20 involved in the pulmonary vascular bed in COPD subjects with NAID; In fact,
21
22 COPD subjects are prone to abnormal increases in sPAP under certain conditions,
23
24 e.g., exacerbations or exercise [7].
25

26
27 NAID has been associated with lower physical activity and exercise
28
29 capacity in COPD [2,8]. Moreover, iron supplementation led to increased exercise
30
31 capacity [9]. In “healthy” people with NAID, iron supplementation led to a
32
33 reduction in sPAP during exercise, independently of hypoxia [5]. As pulmonary
34
35 arterial bed regulation has an important role for exercise performance, the impact
36
37 of NAID for sPAP responses under increased pulmonary blood flow conditions
38
39 is critical to expand our knowledge in this field.

40
41 Thus, the current study was performed primarily to explore sPAP
42
43 responses in COPD with or without NAID, under dobutamine stress
44
45 echocardiography (DSE), with the main hypothesis of a significantly higher
46
47 increase in sPAP under DSE in the NAID group compared to the iron-replete
48
49 group. The secondary endpoint was baseline left and right ventricular
50
51 performance differences between the groups.

Methods

52
53
54
55 This is an observational, single-center, parallel-group and prospective study,
56
57 including patients from March to December 2021. The subjects were recruited at
58
59 the COPD clinic from the University Hospital (HUMAP) after local ethics
60
61
62
63
64
65

1 committee approval (number 20527619.2.0000.0021) and all patients provided
2 written informed consent. Subjects were invited to participate during two visits.
3 The first visit was intended to verify inclusion/exclusion criteria, blood analysis,
4 and lung function tests. The second visit was scheduled for the DSE.
5
6

7 Inclusion criteria were COPD subjects with at least two months stable
8 disease and with optimized bronchodilator therapy. Exclusion criteria included
9 chronic oxygen therapy, previous myocardial infarction, anemia (< 12 g% for
10 woman and <13 g% for men) [10], serious cardiac arrhythmia, non-effective
11 increase in heart rate during DSE, and intercurrent comorbidities, such as
12 bronchial asthma, thyroid pathology, heart failure, neoplasia, lung resection,
13 uncontrolled hypertension, or diabetes. The criteria for NAID in COPD subjects
14 are controversial and there is no global consensus [2,6,10]. Notwithstanding, we
15 used the most accepted criteria for COPD, including functional and definitive
16 NAID; definitive NAID was defined as a ferritin level lower than 100 ng/mL and
17 functional NAID included subjects with a ferritin level between 100-299 ng/mL
18 and transferrin saturation (TS) < 20%. Lung function included pre- and post-
19 bronchodilator spirometry and the carbon monoxide diffusion capacity, both
20 following the ERS/ATS criteria [11] and Brazilian predictive values [12,13].
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

35 The standard and stress echocardiography were performed in a climatized
36 room; Two-dimensional, M-mode, and Doppler echocardiography were
37 performed according to the American Society of Echocardiography [14]. The
38 subjects were admitted during the morning and under food fasting. A venous
39 line catheter was inserted in the median basilic vein. Images and parameters were
40 collected with a standard device (EPIQ 7C, Philips, USA). The initial examination
41 consisted of the left ventricular (LV) measures, including the left atrial indexed
42 volume (LAV). LV ejection fraction was measured by the Teichholz and Simpson
43 methods. In addition, LV diastolic function was performed by tissue and pulsed-
44 Doppler echocardiography. Detailed methods for assessment of LV diastolic
45 function have been previously published [15], and included: (i) peak velocity of
46 early diastole (E), peak atrial contraction velocity (A), and the E/A ratio, obtained
47 by pulsed-wave Doppler on the mitral valve; (ii) Tissue pulsed-wave Doppler of
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 the septal and lateral portions of the mitral annulus in diastole (E') and the E/E'
2 ratio. The baseline and peak tricuspid reflux velocity (TRV) were obtained
3 through continuous-wave Doppler at the right ventricle (RV) inlet, and the sPAP
4 was measured by the peak gradient between the RV and the right atrium from
5 the peak TRV, after right atrium pressure (RAP) acquisition and using the
6 Bernoulli equation ($sPAP = (TRV)^2 + RAP$). RAP was estimated from the inferior
7 vena cava diameter and collapsibility. Right ventricular systolic function was
8 assessed at baseline with the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).
9 All patients underwent continuous dobutamine infusion, under continuous
10 monitoring of systemic arterial pressure (SAP), heart rate (HR), and peripheral
11 oximetry (SpO_2) (DIXTAL DX 25215, Dixtal, 2008). Dobutamine was increased at
12 increments of $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ at 3-min intervals up to a maximum of 40
13 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, seeking to achieve 85% of the maximal predicted HR. In order to
14 reach the predicted submaximal HR, we also used handgrip exercise and
15 atropine (up to a maximum dose of 2 mg), from the dobutamine dose of 20
16 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [16]. The echocardiography was performed by a cardiologist-
17 sonographer, blinded for blood analysis results, with wide experience in COPD
18 echocardiograms. Thus, all records were considered technically acceptable.

19 All data are presented as $\text{mean} \pm \text{SD}$. For prediction of the minimum
20 sample size, we used recently published data on reliability of sPAP through DSE
21 [17]. Considering a between-subjects average ferritin difference of 100 ng/mL,
22 and a within-subject $\text{mean} \pm \text{SD}$ difference of -1.2 ± 8.0 mmHg for peak sPAP, 10
23 subjects in each group are necessary to reach a power of 0.8, in a two-tailed study,
24 with significance adjusted for a p-value < 0.05 , in a two-way repeated measure
25 ANOVA design. Categorical variables were submitted to the Fisher statistical
26 approach and the Shapiro-Wilks method was used to evaluate the distribution
27 profile of the sample. In addition, the Student t or Mann-Whitney U tests were
28 performed where appropriate for group comparisons.

Results

Twenty-four subjects were eligible and performed all the tests. Ten NAID+ and fourteen NAID- subjects were evaluated for primary and secondary endpoints. The subjects (mean±SD) were aged 65±11 *vs* 66±9 years, respectively, and were similar for gender, body mass index (BMI), Charlson Comorbidity Index (CCI), and smoking status, (p-value > 0.05 for all, Table 1). Similarly, FEV₁ (47±19 *vs* 48±13%predicted) and frequency of comorbidity/medication use were not significantly different between groups (p-value > 0.05 for all, Table 1).

For the LV evaluation, only the LAV index (mL·m²) was significantly different for NAID+ *vs* NAID- subjects (30±4 *vs* 23±5 respectively, p-value=0.002, Table 1). Tissue Doppler E' lateral (cm/s) was marginally non-significant between-groups (11±4 *vs* 8±2, p-value=0.07, Table 1). For the right side, TAPSE (mm) was similar between-groups at baseline (22±2 *vs* 20±4, p-value > 0.05, Table 1). The sPAP changes (baseline-to-peak, mmHg) were also not significantly different between-groups (pre 32±14 *vs* peak 48±14 for NAID+ and pre 29±7 *vs* peak 43±10 for NAID-, Group p-value=0.400, Time p-value < 0.0001, and Interaction p-value=0.606, Table 2 and Figure 1 B). HR, TRV, and SAP responses were also not significantly different (p>0.05 for both, Table 2 and Figure 1A, 1C and 1D). Of note, SpO₂ increased significantly for the two groups over time (p-value < 0.0001, Table 2).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to assess sPAP changes under DSE in COPD subjects with NAID. Our preliminary results do not support a role for NAID in increases in sPAP under clinically stable, ambient oxygen, and resting conditions. Further evaluations during exercise are warranted to understand the role of NAID in the pulmonary vascular bed as a limiting factor for exercise intolerance, independently of well-established peripheral muscle impairment due to NAID.

DSE is underused for evaluation of the sPAP responses in COPD. Recently, DSE has been used to detect occult pulmonary arterial hypertension in

1 the presence of normal sPAP under standard echocardiography, with
2 satisfactory diagnostic accuracy compared to invasive methods [18]. DSE has the
3 advantage that it can be administered to patients unable to perform exercise.
4 However, in the COPD population, exercise has the advantage of triggering (i)
5 unambiguous hypoxemia, or, at least, (2) a fall in the pO₂ of venous blood during
6 exercise, that might act as a stimulus to HPV, which is possibly exacerbated in
7 the presence of iron deficiency [5].
8
9

10
11
12
13 Our study was not designed to detect the incidence of PAH in COPD with
14 NAID; thus, the small sample of our study preclude conclusions that could
15 confirm the results of Plesner *et al.* with regard to the increased frequency of PAH
16 in COPD with NAID under standard echocardiography and resting conditions
17 [6]. Considering a TRV > 2.90 m/s diagnostic for PAH [6], both groups had the
18 same frequency of baseline PAH (~20%). We should consider, however, that in
19 the Plesner *et al.* study, the authors included only COPD subjects with definitive
20 NAID (Ferritin < 100 ng/mL) [6].
21
22
23
24
25
26
27
28

29 The finding of an increased LAV in the NAID+ group is difficult to
30 evaluate, considering the small number of subjects and absence of invasive
31 measurements. Although iron deficiency could induce myocardial energetic
32 disturbance secondary to mitochondrial dysfunction, inducing reduced
33 ventricular reserve [19], a previous study did not show abnormal cardiac filling
34 pressures in NAID+ subjects [20]. Moreover, TAPSE, SAH frequency, and LV
35 diastolic function were all similar in both groups. As limitations of this study we
36 point out the small number of subjects, and the possibility of overestimation of
37 NAID diagnosis owing to the inclusion of functional NAID [6].
38
39
40
41
42
43
44
45
46

47 As a preliminary conclusion, NAID in COPD subjects does not induce
48 increased sPAP responses under resting conditions and during dobutamine
49 stress echocardiography. Future studies should include exercise with invasive or
50 non-invasive methods for better understanding of the impact of NAID on
51 pulmonary arterial resistance and its contribution to exercise limitation.
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Author's Contributions: ACWX was responsible for the study design, recruiting the participants, echocardiography data acquisition, and preparing the first draft of the manuscript. RK was responsible for lung function data acquisition, and interpretation. LSG was responsible for study design, recruiting participants, and interpretation. PTM was responsible for data analysis, interpretation, and supervision of the draft of the manuscript. All authors were responsible for revising the manuscript.

Funding: This study was supported by the Federal University of Mato Grosso do Sul 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).

Data Availability: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflict of interest: AWX, RK, LSG, and PTM have no real or perceived competing interests.

References

1. Nickol AH, Frise MC, Cheng HY, McGahey A, McFadyen BM, Harris-Wright T et al 2015 A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open* 5(7):e007911.
2. Barberan-Garcia A, Rodríguez DA, Blanco I, Gea J, Torralba Y, Arbillaga-Etxarri A et al 2015 Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology* 20(7):1089-95.
3. Pérez-Peiró M, Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pi A, Piccari L, Admetlló M, Durán X et al 2021 Iron Replacement and Redox Balance in Non-Anemic and

1 Mildly Anemic Iron Deficiency COPD Patients: Insights from a Clinical Trial.
2 Biomedicines ;9(9).

3
4 4. Lakhal-Littleton S, Crosby A, Frise MC, Mohammad G, Carr CA, Loick
5 PAM et al 2019 Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle
6 cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. Proc Natl Acad Sci U S A
7 116(26):13122-30.

8
9
10
11 5. Cheng HY, Frise MC, Curtis MK, Bart NK, Petousi N, Talbot NP et al 2019
12 Intravenous iron delivers a sustained (8-week) lowering of pulmonary artery
13 pressure during exercise in healthy older humans. Physiol Rep 7(13):e14164.

14
15
16
17 6. Plesner LL, Schoos MM, Dalgaard M, Goetze JP, Kjølner E, Vestbo J et al
18 2017 Iron Deficiency in COPD Associates with Increased Pulmonary Artery
19 Pressure Estimated by Echocardiography. Heart Lung Circ 26(1):101-4.

20
21
22
23 7. Blanco I, Piccari L, Barberà JA 2016 Pulmonary vasculature in COPD: The
24 silent component. Respirology 21(6):984-94.

25
26
27
28 8. Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, Martínez-Llorens JM,
29 Admetlló M, Molina L et al 2019 Is iron deficiency modulating physical activity
30 in COPD? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 14:211-4.

31
32
33
34 9. Santer P, McGahey A, Frise MC, Petousi N, Talbot NP, Baskerville R et al
35 2020 Intravenous iron and chronic obstructive pulmonary disease: a randomised
36 controlled trial. BMJ Open Respir Res 7(1).

37
38
39
40 10. Pizzini A, Aichner M, Sonnweber T, Tancevski I, Weiss G, Löffler-Ragg J
41 2020 The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort.
42 Int J Med Sci 17(14):2232-9.

43
44
45
46 11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al
47 2005 Standardisation of spirometry. Eur Respir J 26(2):319-38.

48
49
50
51 12. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC 2007 New reference values for forced
52 spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol 33(4):397-406.

53
54
55
56 13. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE 1999 Reference values for lung
57 function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Braz J
58 Med Biol Res 32(6):729-37.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al 2005 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* 18(12):1440-63.
 15. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, Spreafico MVP, Mustafa RC, Xavier AW et al 2018 Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med* 145:101-9.
 16. Pellikka PA, Naguch SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG 2007 Echocardiography ASo. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 20(9):1021-41.
 17. Pergola V, Previtero M, Lorenzoni G, Ocagli H, Simeti G, Aruta P et al 2021 Feasibility and Role of Right Ventricular Stress Echocardiography in Adult Patients. *J Cardiovasc Echogr* 31(2):68-72.
 18. Rallidis LS, Papangelopoulou K, Makavos G, Varounis C, Anthi A, Orfanos SE 2021 Low-Dose Dobutamine Stress Echocardiography for the Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Selected Patients with Systemic Sclerosis Whose Resting Echocardiography Is Non-Diagnostic for Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 10(17).
 19. Martens P, Claessen G, Van De Bruaene A, Verbrugge FH, Herbots L, Dendale P et al 2021 Iron Deficiency Is Associated With Impaired Biventricular Reserve and Reduced Exercise Capacity in Patients With Unexplained Dyspnea. *J Card Fail* 27(7):766-76.
 20. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W 2018 Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. *Eur J Heart Fail* 20(4):806-8.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tables and Figures

Table 1 Clinical features, blood analysis, Lung function, and transthoracic echocardiography for selected data. Comparative data between COPD with and without NAID.

Table 2 Cardiovascular and Oxygenation Results for Dobutamine Stress Echocardiography.

Figure 1 Baseline-to-peak DSE results for heart rate (HR, A), systolic pulmonary arterial pressure (sPAP,B), tricuspid regurgitation velocity (TRV, C), and systemic blood pressure (SAP, D) according to the groups. Circles=baseline and squares=peak.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1.tif](#)

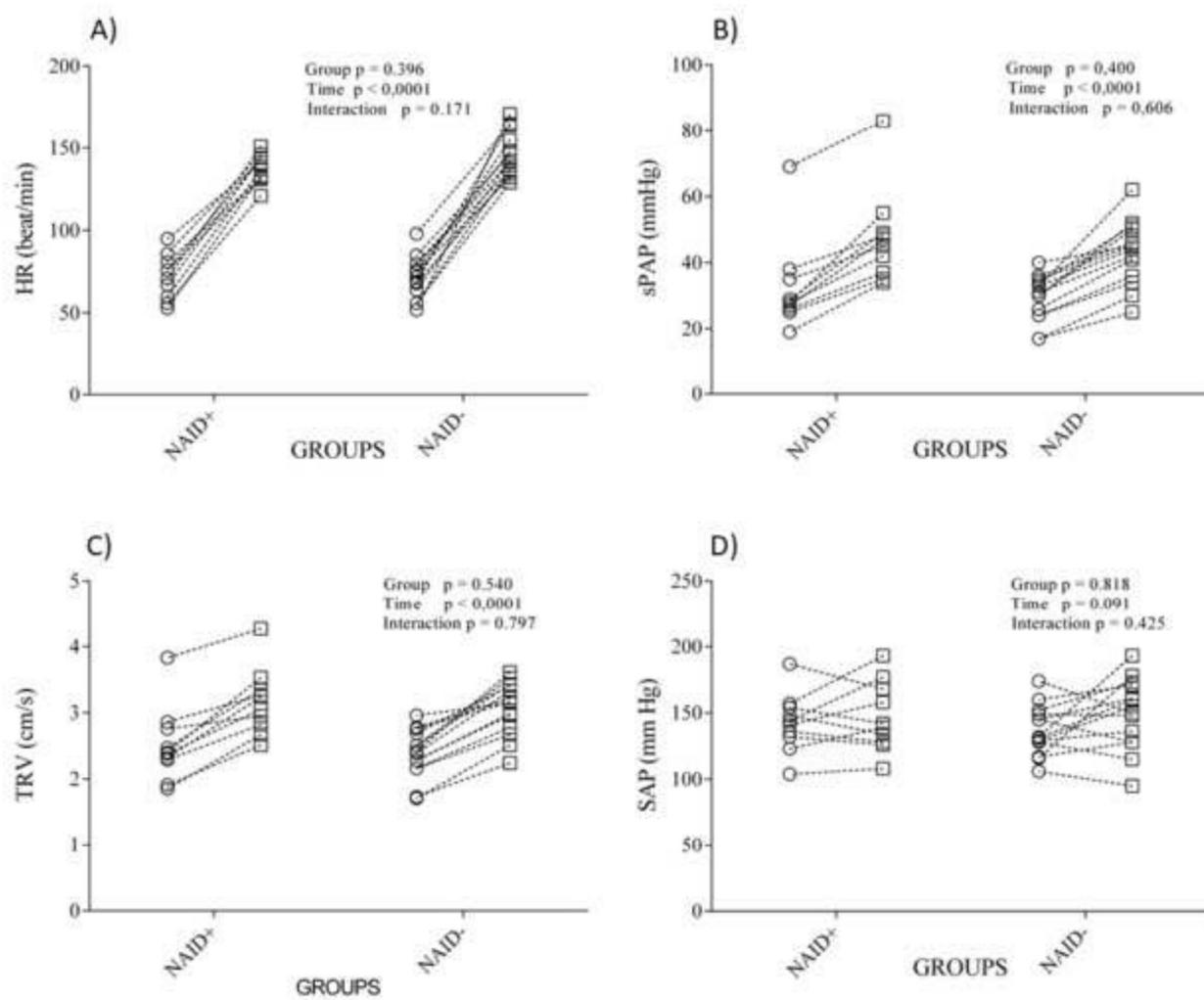


Table 1 Clinical features, blood analysis, Lung function, and TT echocardiography for selected data. Comparative data between COPD with and without NAID.

Data	NAID + (n=10)	NAID – (n=14)	p-value
Clinical features			
Age(yrs)	65±11	66±9	0.655
Gender M/F (n)	4/6	5/9	0.990
BSA (m ²)	1.7±0.1	1.8±0.2	0.528
BMI (kg m ²)	27±5.0	27±5.7	0.886
Smoking (p/y)	49±40	45±34	0.930
CCI (score)	3.5±1.1	3.9±1.1	0.454
Blood analysis			
Hb(g/dL)	14±2	15±2	0.614
Serum Iron (µg/dL)	71±31	94±25	0.004
Ferritin (ng/mL)	113±92	368±258	0.001
Transferrin Sat (%)	20±7	30±9	0.003
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.4	0.9±0.2	0.912
Glucose (mg%)	101±20	133±67	0.374
Glicosilated Hb (%)	6.1±0.9	6.7±2.0	0.800
Lung function			
FEV1 (% pred)	47±19	48±13	0.930
FVC (% pred)	80±13	81±15	0.891
FEV1/FVC (%)	44±13	47±12	0.668
DLco (% pred)	37±6	47±6	0.060
DLco/VA (% pred)	61±13	72±21	0.476
TT Echocardiography			
LV Ejection fraction (%)	66±4	65±5	0.354
TAPSE (mm)	22±3	20±4	0.229
LAV index (mL/m ²)	30±4	23±5	0.002
E/A	0.8±0.3	0.9±0.4	0.496
TD E´ lateral (cm/s)	11±4	8±2	0.070
E/E´	9.4±6.6	8.7±3.2	0.578
Comorbidity			
SA Hypertension (%)	70	57	0.678
Diabetes Mellitus (%)	10	28	0.357
Coronariopathy (%)	20	0	0.550
Dislipidemia (%)	70	50	0.421
Medications			
SABA (%)	60	29	0.211
LABA (%)	70	79	0.665
LAMA (%)	40	29	0.663
IC (%)	60	78	0.392

Abbreviations: BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity 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; LV: Left ventricular; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; LAV: Left atrial volume; E/A: peak velocity of early diastole/peak atrial contraction velocity; E/E´: peak velocity of early diastole/peak atrial contraction velocity/Tissue pulsed-Doppler of the lateral portions of the mitral annulus in diastole; LABA: long-acting β₂-agonist long-action betamimetic antagonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; SABA: short-action betamimetic antagonist; significant *p* < 0.05 comparing NAID+ vs NAID-.

Table 2 Cardiovascular and Oxygenation Results for Dobutamine Stress Echocardiography.

Variables	NAID + (n=10)		NAID – (n=14)		<i>p</i> Value	<i>p</i> value	<i>p</i> value
	Baseline	peak	Baseline	peak	Group	Time	Interaction
HR (beat min ⁻¹)	72±13	138±9	71±13	146±13	0.396	<0.0001	0.171
SpO ₂ (%)	92±5	93±5	94±4	95±2	0.195	<0.0001	0.625
SAP, mm Hg	143±22	147±26	137±19	149±27	0.818	0.091	0.425
TRV, cm s ⁻¹	2.5±0.5	3.2±0.5	2.4±0.4	3.1±0.4	0.540	<0.0001	0.797
sPAP, mmHg	32±14	48±14	29±7	43±10	0.400	<0.0001	0.606

Abbreviations: HR: Heart rate; SpO₂: peripheral oximetry; SAP: Systolic arterial pressure; TRV: Tricuspid regurgitation velocity; sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure. NAID: Non-anemic iron deficiency.

APÊNDICE C – Ficha de coleta de dados



FICHA DE COLETA:

Nome:	Data: ___/___/___	
Prontuário:	Sexo:	Data de Nascimento: ___/___/___
Alt: _____ cm	Peso: _____ Kg	Idade:
SC:	IMC:	
<u>ANAMNESE:</u>		
Fumante:	Passado () Atualmente ()	ano-maço ()
Histórico médico:	HAS ()	DM tipo II ()
	FA ()	Cardiomiopatia Isquêmica ()
	Charlson Comorbidity Index (MD calc):	Dislipidemia ()
Medicamentos em USO:		
<u>EXAMES LABORATORIAIS:</u>		
Hb= _____ (g/dL)	Ferritina= _____ (ng/mL)	
Ht= _____ (%)		
Ferro sérico= _____ (microg/dL)	Sat de Transferrina= _____ (%)	
<u>FUNÇÃO PULMONAR:</u>		
VEF1 pré= _____ (L)	VEF1 pré (prevista) = _____ (%)	
CVF pré= _____ (L)	CVF pré (prevista)= _____ (%)	
CVF pós= _____ (L)	CVF pós (prevista)= _____ (%)	
VEF1 pós= _____ (L)	VEF1 pós (prevista) = _____ (%)	
VEF1/CVF pré= _____	VEF1/CVF pós= _____	
DLco média= _____	DLco/VA média= _____	
DLco média (prevista)= _____ (%)	DLco/VA média (prevista)= _____ (%)	

ECOCARDIOGRAMA:

Fração de Ejeção (Simpson):	Fração de Ejeção (Teichholz):
Função diastólica do VE:	Volume do AEi:
Fluxo Mitral - E: _____ A: _____ E/A: _____	TDI - E' (medial): _____ E' (lateral): _____ E/E': _____
Refluxo tricúspide:	
Vel. RT (repouso): _____ PSAP(repouso): _____	Velocidade RT (pico): _____ PSAP (pico): _____
PAD: _____ (mmHg) VCI: _____ cm	Variabil. Resp.: _____
TAPSE:	
FC max (220-FC) =	FC Submax (85% FC máx)=
FC (pré): _____ FC (pico): _____	FC (pico): _____
PA (pré): _____ PA (pico): _____	PA (pico): _____
Sat O2 (pré):	Sat O2 (pico):
DOBUTAMINA:	5 10 20 30 40
ATROPINA:	() NÃO () SIM, DOSE _____
HANDGRIP:	() NÃO () SIM
Alteração ECG:	
Dor precordial:	
Arritmia:	
Alt. segm. PRÉ:	
Alt. segm PICO:	
Conclusão:	

Tratamento concomitante:

LAMA:	LABA:
LAMA + LABA:	LAMA + ICS:
LAMA + ICS:	LAMA+ LABA + ICS:

ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REFLUXO TRICÚSPIDE E HIPERTENSÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

Pesquisador: ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 20527619.2.0000.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.060.385

Apresentação do Projeto:

O presente projeto de pesquisa se trata de um estudo transversal, com abordagem quantitativa e analítica, com bases em dados primários, incluindo 50 a 100 pacientes portadores de DPOC nos estágio II – IV do GOLD, a ser realizado no ambulatório de pneumologia e no laboratório de ecocardiografia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Pretende-se examinar a relação entre refluxo tricúspide e a deficiência férrica em indivíduos com DPOC e comparar os resultados no repouso e no pico do ecocardiograma de estresse farmacológico

com dobutamina (associado ou não a atropina e exercício isométrico “handgrip”). A literatura científica aponta que a deficiência de ferro em pacientes não anêmicos pode aumentar a pressão arterial pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (PLESNER, 2016). O refluxo tricúspide pode ser usado para determinar a pressão sistólica ventricular direita, através do qual pode-se mensurar a pressão sistólica da artéria pulmonar (FEIGENBAUM, 2005). Todos os indivíduos serão submetidos a espirometria básica para diagnóstico da DPOC, exames de série vermelha, perfil férrico e hemoglobina glicada, além de ecocardiograma de repouso e em estresse farmacológico, sendo realizada comparação do refluxo tricúspide e saturação de oxigênio obtidas no repouso e no pico do exame. Os participantes serão distribuídos em dois grupos (com e sem deficiência de ferro) e o pesquisador estará cego quando a este resultado do exame sanguíneo. Após o término da coleta todos os dados comporão uma planilha Excel (Microsoft Excel™) e os

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.060.385

dados serão analisados para testes t-Student não pareados ou Mann-Whitney quando procedente e dependendo da normalidade do parâmetro avaliado. Correlações estatísticas serão feitas pelos testes de Pearson ou Rhô-Spearman onde aplicável. Poderão ser feitos testes de regressão multivariada para prever um modelo de gravidade de RT com base na dessaturação, nível de deficiência de ferro, idade e gravidade da DPOC para a mostra total e estatística ANOVA bidirecional para verificar os principais desfechos de RT e PSAP entre os grupos e antes e depois do EFD. O nível de significância adotado será de 5%. Nenhum financiamento está sendo realizado até este momento, porém o estudo será submetido a editais de financiamento. Os exames laboratoriais e o ecocardiograma de estresse farmacológico serão realizados no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da UFMS. A espirometria (para o diagnóstico dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica) será realizado no ambulatório de pneumologia do mesmo Hospital. No geral, como desfecho primário, este estudo buscará comprovar a relação entre hipertensão pulmonar e deficiência de ferro sem anemia nos pacientes com DPOC com objetivo de obtenção de diagnóstico mais precoce da hipertensão pulmonar, para instituir mais precocemente o tratamento, diminuindo a intolerância ao exercício e melhorando assim a qualidade de vida dessa amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Estudar o refluxo tricúspide (RT) e a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) em pacientes com DPOC pelo ecocardiograma de repouso e no estresse farmacológico com dobutamina e sua relação com deficiência férrica sem anemia.

Secundários: Caracterizar a variação do RT em pacientes ambulatoriais portadores de DPOC durante o ecocardiograma em repouso e com estresse farmacológico levando em consideração outros fatores, como hipoxemia, grau de obstrução da DPOC e idade; Determinar relação do RT e da PSAP com a DFSA em pacientes com DPOC estágios II – IV de GOLD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: De acordo com a pesquisadora, os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de estresse farmacológico e da coleta sanguínea, como dor, edema e hematomas (inchaço no local da coleta). Durante os testes poderão ocorrer crises de broncoespasmo (chiado) com falta de ar, taquicardia (aceleração do pulso), elevação extrema da pressão arterial ou alterações do ritmo cardíaco que serão detectados pelo eletrocardiograma e exame clínico. Qualquer alteração que o médico julgue de

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.060.385

risco levará à interrupção imediata dos testes, e, sendo necessário, serão aplicados medicamentos como inalação, medicamentos para normalizar o ritmo cardíaco por via venosa para o tratamento de eventual complicação, mas, de acordo com a pesquisadora, estes eventos são extremamente raros. Poderá ocorrer, em casos extremos, até mesmo parada cardíaca, sendo este evento muito difícil de ocorrer. No caso de uma complicação mais grave, o setor dispõe de todos os recursos de tratamento (com todos os recursos de reanimação, como mesa de reanimação, desfibrilador, medicamentos para seu pulmão e coração), além de equipe altamente qualificada. Em caso de necessitar de internação, numa eventualidade de emergência, o atendimento será no Hospital Universitário que dispõe de pronto socorro no mesmo local no qual serão realizados os exames.

Benefícios: Entre os benefícios de participar deste estudo, conforme a pesquisadora, está a possibilidade do participante realizar testes para verificar sua capacidade pulmonar e avaliação anatômica e funcional cardíaca no repouso e durante o estresse farmacológico. Além disso, poderá conhecer se tem pressão elevada nas artérias do pulmão, deficiência férrica sem anemia e se é portador de doença coronariana, por exemplo. O participante 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 e inclusive será encaminhado para o tratamento das patologias com as especialidades necessárias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo apresenta relevância no campo da saúde, produzindo conhecimento sobre a redução da intolerância dos pacientes (dispneia) durante atividades físicas, bem como fornecer subsídios a um tratamento melhor e mais precoce, podendo reduzir complicações, bem como comorbidades, relacionadas principalmente ao sistema cardiovascular. Estudo com risco consideráveis, porém bem detalhados e explicados no TCLE, bem como a maneira como serão minimizados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto contém a documentação obrigatória e informações necessárias para seu desenvolvimento. A pesquisadora atendeu os termos de diligência do Comitê de Ética de Pesquisa, realizando as alterações, adequações e complementações necessárias.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.060.385

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos aos pesquisadores diante do contexto atual, que se atentem e obedeçam as medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os pessoas para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção de autorizações institucionais.

Orientamos ao pesquisador na situação em que cadastre o seu projeto de pesquisa que preveja cronograma exequível. Se em decorrência do contexto necessitar alterar seu cronograma de execução após ter sido aprovado respectivo projeto, que posteriormente faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1377855.pdf	15/05/2020 21:40:40		Aceito
Outros	COMUNICACAOAOCEP.pdf	15/05/2020 21:18:45	ANA CHRISTINA WANDERLEY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOmaio2020.pdf	15/05/2020 21:14:45	ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOcorrigidoplataformamaio2020.pdf	15/05/2020 21:13:23	ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADEEXECUCAODOPROJETOMAIO2020.pdf	15/05/2020 21:10:16	ANA CHRISTINA WANDERLEY	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodecienciaDalnstituicao.pdf	16/12/2019 04:43:59	ANA CHRISTINA WANDERLEY XAVIER	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostocorreta.pdf	16/12/2019 04:39:51	ANA CHRISTINA WANDERLEY	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	04/07/2019 16:55:36	ANA CHRISTINA WANDERLEY	Aceito

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.060.385

Orçamento	responsabilidade_orcamentaria.pdf	04/07/2019 16:53:01	ANA CHRISTINA WANDERLEY	Aceito
-----------	-----------------------------------	------------------------	----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 31 de Maio de 2020

Assinado por:
Jeandre Augusto dos Santos Jaques
(Coordenador(a))

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br