FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
INSTITUTO INTEGRADO DE SAÚDE (INISA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO

PRISCILA CAROLINE SILVA DOS SANTOS

OS VALORES NORMATIVOS DE REFERÊNCIA PARA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA NO BRASIL E NO MUNDO: UM ESTUDO *IN-SILICO*

CAMPO GRANDE - MS
2024

PRISCILA CAROLINE SILVA DOS SANTOS DANTAS

OS VALORES NORMATIVOS DE REFERÊNCIA PARA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA NO BRASIL E NO MUNDO: UM ESTUDO *IN-SILICO*

Dissertação apresentada a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento (PPGCMov), para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller

CAMPO GRANDE – MS
2024

PRISCILA CAROLINE SILVA DOS SANTOS DANTAS

OS VALORES NORMATIVOS DE REFERÊNCIA PARA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA NO BRASIL E NO MUNDO: UM ESTUDO *IN-SILICO*

Linha de pesquisa: Aspectos profiláticos e terapêuticos da atividade física em diferentes condições de saúde

Dissertação apresentada a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento (PPGCMov), para a obtenção do título de Mestre.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito: _____.

_____ _____
Prof. DR. PAULO DE TARSO GUERRERO MULLER Data

_____ _____
Prof. DR. SILVIO DE ASSIS DE OLIVEIRA JUNIOR Data

_____ _____
Prof. DR. RODRIGO KOCH Data

_____ _____
Profª. DRA. GLAUCIA HELENA GONÇALVES Data

CAMPO GRANDE - MS
2024

Dedico este trabalho ao meu amado esposo e companheiro Wendel,
aos meus queridos pais Eloina, José e à minha sogra Erci.
Aos meus filhos pets Ragnar, Jujuba e Luna, que enchem meus dias de alegria.
Minha família é o maior presente que Deus me deu, então dedico com gratidão e amor.
Dedico a Nossa Senhora, São José e ao querido Jesus.
Dedico a minha querida vovozinha que já partiu, Ana Roxinha.
Pois é vovó, a graduação não foi nossa única conquista. Consegui ir um pouco mais longe!
Dedico também à todos meus queridos amigos e minha terapeuta Gisele,
que me ajudaram a manter a sanidade e a seguir em frente.
Deixo este trabalho como um exemplo da minha constante
busca por conhecimento, aprendizado, superação e persistência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me conduziu e deu forças para chegar até aqui, à Virgem Maria e a São José, que sempre intercederam por mim, e ao Espírito Santo, meu companheiro constante durante o aprendizado e a pesquisa.

Ao meu esposo, Wendel Domingues Dantas, meu grande incentivador e parceiro de sonhos, obrigada por me fazer feliz e estimular sempre o melhor em mim.

Aos meus pais, José Dinamir dos Santos, Eloina Gomes dos Santos e à minha sogra, Erci Domingues, pelo exemplo de força, fé, caráter e amor incondicional. Esta conquista também é de vocês.

À minha irmã, Larisa Raiane, sempre presente e amiga, obrigada por sua ajuda constante. Às minhas cunhadas e cunhados, Maira Silvia, Priscila Isabelle, Eder Carvalho e Celso Matias, por estarem ao meu lado em todas as etapas deste período da minha vida. Tenho em vocês irmãos e grandes amigos.

Aos meus sobrinhos e sobrinhas, Marielly, Leticia, Isadora, Davi, Emily, Kauã, Milene e Bianca, saibam que este projeto foi pensado em vocês. Mesmo nas dificuldades, tivemos a garra de não desistir.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller, pela paciência e confiança. Sua orientação foi essencial para meu crescimento acadêmico e profissional, além de ser uma inspiração para lecionar. Ao Prof. Dr. Erlandson Ferreira, que nos prestigiou com seu conhecimento matemático, enriquecendo nossa pesquisa, deixando-a mais robusta.

Aos amigos que o mestrado me concedeu, aos amigos da igreja e do trabalho, incluindo a chefia da fisioterapia da Santa Casa, por todos os momentos de apoio e incentivo mútuo. O apoio e companhia de vocês foram fundamentais nessa trajetória.

Agradeço a toda ajuda que recebi na parte teórica/escrita e correções de amigos e professores que foram de extrema importância: Tiago Augusto, Sidnéia Franco, Hudman Ortiz, Geruza Malman, Fernando Boeira, Victória Ferro, Gisele Leite, Maria Lua, Júlio Bertoso, Suely Romeiro, Renan de Brito, Silvio Assis, Paulo Haidamus, Albert Schiaveto, Glaucia Helena, Paula Felippe, Valter Aragão, Sônia Maria e tantos outros.

Aos queridos professores, que acenderam a chama pela busca de conhecimento dentro da minha alma e inspiraram a vontade de um dia ser uma professora tão especial quanto eles foram no meu trajeto.

A todos que acreditaram e também aqueles que não acreditavam: Obrigada! Chegamos ao final dessa etapa!

RESUMO

Este estudo examina a inclinação VE-VCO_2, uma medida crítica no TECP que verifica a quantidade de CO_2 que é removido durante o exercício. Esse desequilíbrio muitas vezes resulta em dispneia, um marcador para desfechos negativos em pacientes. Apesar de sua importância, a comparabilidade das inclinações VE-VCO_2 entre diferentes ergômetros e sexos em vários países tem sido pouco estudada. Nossa pesquisa analisou várias equações preditivas de VE-VCO_2 baseadas em sexo, idade e tipo de ergômetro, focando nelas como únicas variáveis independentes, com o objetivo de desenvolver um modelo de referência para a EV, identificando discrepâncias e semelhanças para aplicação global. A metodologia envolveu um estudo *IN-SILICO*. Após identificarmos as principais equações de avaliação de VE-VCO_2 incluímos apenas as que continham sexo e idade para a realização das simulações computacionais. Excluímos equações com fórmulas quadráticas ou variáveis adicionais. Essas simulações geraram 5.000 iterações para n=150, cobrindo idades de 20 a 80 anos. Esse grande tamanho amostral visou dados estatisticamente robustos para propor novas diretrizes para a avaliação da EV. Os principais achados mostraram discordância moderada a alta entre as equações preditivas de VE-VCO2 baseadas na idade em diferentes populações. Comparando ergômetros, os homens apresentaram menores taxas de discordância do que as mulheres. Nosso estudo encontrou alta concordância em homens, mas não em mulheres, sugerindo diferenças mais específicas dependentes do ergômetro nas mulheres. Isso pode ser devido a diferentes estratégias respiratórias e restrições ventilatórias entre os sexos. Uma limitação é o pequeno número de equações baseadas na idade para comparação. No entanto, nossa abordagem estatística foi adequada para comparações significativas. Em conclusão, as equações preditivas para inclinações VE-VCO2 são altamente discordantes em uma base transcultural para ambos os ergômetros. Uma iniciativa global para desenvolver equações universais é necessária, devido à importância deste índice no ambiente clínico, especialmente para avaliar dispneia e prever morbidade/mortalidade clínica e cirúrgica.

Palavras-chave: Eficiência ventilatória. Equações preditivas. Valores de referência. Teste de exercício cardiopulmonar

ABSTRACT

This study examines the VE-VCO2 inclinação, a critical measure in CPET that verifies the amount of CO2 that is removed during exercise. This imbalance often results in dyspnea, a marker for negative patient outcomes. Despite its importance, the comparability of VE-VCO2 inclinações between different ergometers and genders in various countries has been little studied. Our research analyzed several VE-VCO2 predictive equations based on gender, age and ergometer type, focusing on them as the only independent variables, with the aim of developing a reference model for ventilatory efficiency, identifying discrepancies and similarities for global application. The methodology involved an IN-SILICO study. After identifying the main VE-VCO2 assessment equations, we included only those that included gender and age for the computer simulations. We excluded equations with quadratic formulas or additional variables. These simulations generated 5,000 iterations for n=150, covering ages from 20 to 80. This large sample size was aimed at statistically robust data to propose new guidelines for assessing ventilatory efficiency. The main findings showed moderate to high disagreement between age-based VE-VCO2 predictive equations in different populations. When comparing ergometers, men showed lower rates of disagreement than women. Our study found high agreement in men, but not in women, suggesting more specific ergometer-dependent differences in women. This may be due to different breathing strategies and ventilatory restrictions between the sexes. One limitation is the small number of age-based equations for comparison. However, our statistical approach was adequate for meaningful comparisons. In conclusion, predictive equations for VE-VCO2 inclinações are highly discordant on a cross-cultural basis for both ergometers. A global initiative to develop universal equations is needed due to the importance of this index in the clinical setting, especially for assessing dyspnea and predicting clinical and surgical morbidity/mortality.

Keywords: Ventilatory efficiency. Predictive equations. Reference values. Cardiopulmonary exercise test

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – EV: A) Nadir – B) Inclinação.....15
Figura 2 – Previsão de inclinação VE-CO_2 e porcentagem de rejeição da hipótese.....23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação da equações incluídas.....21
Tabela 2 – Parâmetros para estimativa do modelo e tipo de ergômetro 22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO2…….. Dióxido de Carbono

DPOC……..…… Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECG……..……....Eletrocardiograma

EV**.....**EV

La**.....**Lactato

$PACO_2$……Pressão Parcial de Gás Carbônico

PCR ……Ponto de Compensação Respiratória

PH……Potencial Hidrogeniônico

TECP……. Teste de Exercício Cardiopulmonar

VCO_2…….. Produção de Dióxido de Carbono

VE …….. Ventilação Minuto

$VE\text{-}VCO_2$……. Equivalente Ventilatório de Dióxido de Carbono

$VE\text{-}VO_2$…… Equivalente Ventilatório de Oxigênio

VO_2…….. Consumo de Oxigênio

VT…… Volume Corrente

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
2. REVISÃO DE LITERATURA 12
2.1 TESTE DE EXERCICIO CARDIOPULMONAR 12
2.2. DIFERENÇA NA REALIZAÇÃO DO TECP EM CICLO E ESTEIRA 13
2.3 EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA E SUA IMPORTÂNCIA 13
2.4 ANÁLISE DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA 14
2.5 RELAÇÃO VE-VCO_2 E SUAS VARIÁVEIS 17
2.6 RELEVÂNCIA EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO 17
3. OBJETIVOS 19
3.1 OBJETIVO GERAL 19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 19
4. MÉTODOS 20
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 20
4.2 ESTUDO *IN-SILICO* 20
4.3 SIMULAÇÃO DOS PARTICIPANTES 21
4.4 EQUAÇÕES PREDITIVAS 21
4.5 GERENCIAMENTO DE DADOS 22
4.5.1 Modelagem Matemática 22
4.5.2 Análise Estatística 22
5. RESULTADOS 24
6. DISCUSSÃO 27
7. CONCLUSÃO 30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 31
ANEXOS 34

1. INTRODUÇÃO

O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é o padrão ouro para avaliação da aptidão aeróbica e das respostas fisiológicas durante o exercício (MENEGUELO *et al.*; 2010). Um dos principais componentes analisados é a Eficiência Ventilatória (EV), expressa pela relação entre Ventilação Minuto (VE) e Produção de Dióxido de Carbono (VCO_2). Essa medida é crítica para entender a resposta fisiológica ao exercício (PHILLIPS *et al.*; 2020). Os dados são obtidos através de equações que variam conforme autores e países, sem um consenso sobre a mais indicada (KASIAK *et al.*; 2024).

A relevância do TECP vai além da avaliação da capacidade de exercício. Ele desempenha um papel crucial na estratificação de doenças, na avaliação prognóstica e na determinação de intervenções terapêuticas. Parâmetros derivados do teste de exercício, como a taxa de pico de Consumo de Oxigênio (VO_2) e Equivalente Ventilatório de Dióxido de Carbono ($VE\text{-}VCO_2$) são considerados indicadores significativos para orientar intervenções terapêuticas. (RAMOS *et al.*, 2013).

Durante a realização do TECP podemos alcançar uma percepção precisa sobre a interação entre o sistema respiratório e metabólico. Diversos parâmetros associados a essa relação, como a inclinação $VE\text{-}VCO_2$ e o ponto de intercepto no limiar anaeróbico que são fundamentais para uma análise aprofundada da função cardioventilatória (PETEK *et al.*, 2023).

No âmbito das equações de referência, estas desempenham um papel primordial na interpretação dos valores obtidos durante o TECP. As hipóteses subjacentes são que essas equações, originadas em amostras predominantemente masculinas e mais ativas, podem não refletir com precisão as respostas do TECP em populações mais diversas e menos ativas, como as atuais (PHILLIPS *et al.*, 2020).

Sendo assim, a importância da EV, expressa pela relação $VE\text{-}VCO_2$, na avaliação da capacidade cardiorrespiratória é destacada neste estudo. Esta medida fornece dados interessantes sobre a interação entre o sistema respiratório e metabólico durante o exercício. Ao estabelecer um conjunto extensivo de valores de referência, este estudo visa analisar os valores normativos de referência para EV. A inclinação de $VE\text{-}VCO_2$, desempenha um ponto primordial na estratificação do risco, na avaliação da intolerância ao exercício e na tomada de decisão clínica. Portanto, uma compreensão aprimorada desta medida é fundamental para otimizar a utilidade do TECP na prática clínica e pesquisa em ciências do movimento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

O TECP é um método que avalia as anormalidades pulmonares e cardiocirculatórias, dispneia e tolerância ao exercício em indivíduos saudáveis ou com condições crônicas, sendo uma ferramenta diagnóstica muito útil na ajuda da identificação de padrões de comportamento funcional que não seriam reconhecidos por testes fisiológicos em repouso (teste função pulmonar e ecocardiograma) e é particularmente adequado ao entendimento dos fatores que levam a limitação pulmonar ao exercício físico (STICKLAND *et al.*, 2012).

Para a realização do TECP, são necessários diversos materiais, incluindo máscara com analisador de gases, um monitor de frequência cardíaca, um espirômetro e equipamentos de ECG (eletrocardiograma). A escolha adequada do equipamento e a padronização dos procedimentos garantem a precisão e a reprodutibilidade dos resultados (GUIMARÃES *et al.*, 2003).

Os resultados desses testes auxiliam na prática clínica, propiciando uma correta interpretação dos resultados obtidos, identificando assim distúrbios respiratórios e cardíacos e colaborando na elaboração de estratégias de intervenção personalizadas. Os dados obtidos também são utilizados para o desenvolvimento de modelos de predição de desempenho físico e avaliação na importância da EV em diferentes contextos, contribuindo na melhoria dos protocolos de avaliação e o avanço na área de TECP (HERDY *et al.*, 2016).

Para a identificação da EV, é necessário a realização do TECP. Por meio desse teste, obtêm-se os índices utilizados, tais como: inclinação VE-VCO_2, Nadir e Intercepto. Esses parâmetros são fundamentais para avaliar a resposta do sistema ventilatório durante o exercício, fornecendo dados fidedignos sobre a eficiência e adaptabilidade do sistema respiratório em relação ao aumento da demanda metabólica (TAKKEN *et al.*, 2019).

O TECP, também conhecido como teste ergoespirométrico, é considerado o padrão-ouro na avaliação físico-funcional. Este método avaliativo é utilizado tanto para diagnóstico quanto para prognóstico, sendo caracterizado por sua baixa complexidade e alta reprodutibilidade. Consiste em submeter o indivíduo a um teste de exercício, realizado em cicloergômetro ou em esteira, no qual a intensidade é progressivamente aumentada até atingir os limites submáximo e máximo, ou até que surjam sinais ou sintomas limitantes, como

frequência cardíaca máxima, tontura, mal estar, fadiga ou qualquer outro que altere o resultado ou que demonstre risco ao paciente (MENEGHELO *et al.*, 2010).

2.2 DIFERENÇAS NA REALIZAÇÃO DE TECP EM CICLO E ESTEIRA

A realização do TECP em cicloergômetro e esteira apresenta diferenças significativas que precisam ser cuidadosamente consideradas na avaliação da EV (ELLIOTT *et al.*, 2010).

Herdy *et al.* (2016) mostram que ao investigar detalhadamente as divergências, é possível compreender e analisar profundamente os aspectos biomecânicos e fisiológicos envolvidos na realização desses testes, proporcionando maiores esclarecimentos acerca da EV e da sua relação fundamental com o desempenho físico. As possíveis limitações e os desafios envolvendo a aplicação desses testes em diferentes populações, como pessoas saudáveis, atletas de diferentes níveis de condicionamento físico e indivíduos com doenças cardiovasculares ou respiratórias.

Guimarães *et al.* (2003) explicam que o TECP pode ser realizado tanto em uma cicloergômetro quanto em esteira, cada um apresentando suas particularidades. A esteira é frequentemente utilizada por simular melhor as atividades diárias, permitindo uma avaliação mais próxima da realidade funcional do paciente. Por outro lado, o cicloergômetro oferece maior controle da carga de trabalho e é geralmente preferido para pacientes com limitações ortopédicas ou que apresentam dificuldades em manter o equilíbrio.

2.3 EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA E SUA IMPORTÂNCIA

A EV desempenha um papel fundamental na capacidade do organismo em realizar atividades físicas, sendo essencial para a manutenção da saúde (PETEK *et al.*, 2023).

Refere-se à capacidade dos pulmões de fornecer oxigênio aos tecidos do corpo e remover VCO_2 produzido como subproduto do metabolismo. Quanto mais eficiente for a ventilação pulmonar, maior será a capacidade do organismo de remover o dióxido de carbono dos tecidos (ARENA *et al.*, 2004).

Durante a realização de atividades físicas, o organismo requer um aumento do desempenho ventilatório para suprir a demanda de oxigênio dos músculos em atividade. Esse aumento é alcançado por meio de um acréscimo na frequência respiratória e no Volume Corrente (VT) do qual o produto obtido forma o Volume Minuto (VM). Uma EV comprometida pode levar a uma série de consequências negativas para a saúde e o desempenho físico. Por

exemplo, a falta de oxigênio adequado pode causar fadiga precoce, diminuição do desempenho atlético e redução da capacidade de recuperação pós-exercício (KASIAK *et al.*, 2024).

Com base nos resultados desses testes, após a análise detalhada, os profissionais de saúde podem prescrever intervenções específicas, como exercícios respiratórios e treinamento aeróbico, para melhorar a capacidade pulmonar e a EV, portanto, a compreensão e a importância de sua avaliação e prescrição adequadas são fundamentais para otimização da saúde, do desempenho físico e da qualidade de vida (KLEBER *et al.*, 2004).

2.4 ANÁLISE DA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA

Sauer *et al.* (2014) descrevem a avaliação da EV como uma função indispensável na compreensão das respostas do sistema respiratório durante o exercício, sendo assim um indicador fundamental representado pelo volume total de ar ventilado pelos pulmões em um minuto.

A relação entre a VE e a produção de VCO_2 é apresentada pelo índice VE-VCO_2; oferecendo uma perspectiva sobre a eficiência da troca gasosa nos pulmões durante o exercício. Durante o aumento da intensidade do esforço físico, espera-se uma resposta eficiente, onde a VE se ajuste proporcionalmente à CO_2 (WEATHERALD *et al.*, 2021).

A medida reflete a capacidade do sistema respiratório de equilibrar a remoção de CO_2, o subproduto do metabolismo, com a demanda metabólica crescente. Dentro da análise da VE-VCO_2, dois parâmetros-chave merecem destaque. O primeiro parâmetro é o Nadir, ponto mínimo na relação durante o exercício incremental, que indica a máxima EV antes do Ponto de Compensação Respiratória (PCR). O segundo parâmetro e o mais importante para essa pesquisa é a inclinação da curva VE-VCO_2, que fornece informações sobre a resposta ventilatória em relação ao aumento progressivo da carga de exercício (NEDER *et al.*, 2001).

Herdy et. al. (2016) explica que o Equivalente Ventilatório de Oxigênio (VE-VO_2) e VE-VCO_2 são medidas cruciais que refletem a dinâmica ventilatória durante diferente as fases do exercício. Estas razões representam a relação entre a taxa ventilatória instantânea e a taxa de captação de oxigênio VE-VO_2 e a liberação do VE-VCO_2.

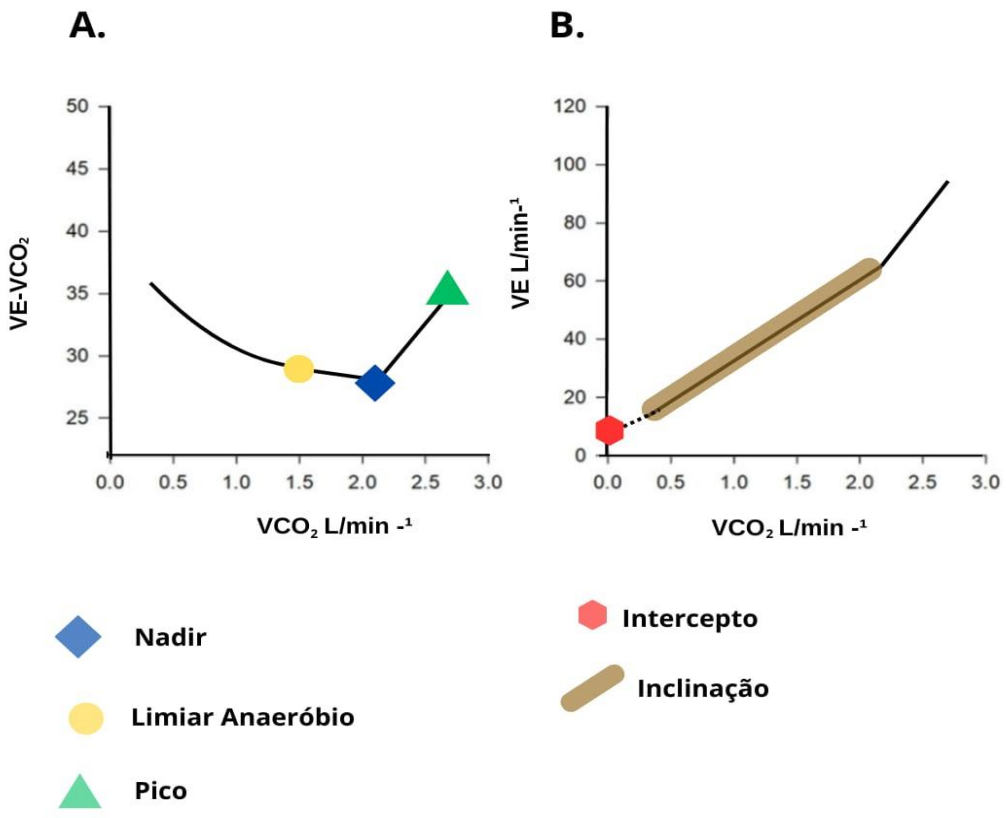
Durante o aumento progressivo da atividade física, o VE-VCO_2 exibe uma diminuição de seus valores a partir do estado de repouso até níveis submáximos de exercício. Notavelmente, o VE-VO_2 atinge seus valores mínimos antes do Lactato (La), momento em que uma subsequente elevação é observada (HABEDANK *et al.*, 1998). O_2

Essa ascensão é uma resposta adaptativa à necessidade crescente de ventilação para remover o aumento da produção de CO_2, resultando no tamponamento do lactato pelo bicarbonato sanguíneo. A transição para o Limiar Ventilatório para o PCR é caracterizada por um aumento adicional do VE-VCO_2, esse aumento é impulsionado por uma alcalose respiratória compensatória, em resposta à redução do Potencial de Hidrogênio (Ph) sanguíneo causada pelo acúmulo progressivo de La nos músculos (DAVIS *et al.*, 2006).

Assim, o VE-VCO_2, representa a necessidade ventilatória de eliminar o CO_2 produzido pelos tecidos em atividade, sendo influenciado pela pressão parcial de gás carbônico ($PaCO_2$). A análise da inclinação VE-VCO_2, possibilita a avaliação em testes submáximos, relacionando-se à presença de alterações na relação ventilação-perfusão ou hiperventilação (DAVIS *et al.*, 2006).

Muller (2023) traz a EV como uma combinação da resposta metabólica ventilatória, como demonstrado na figura 1.

Figura 1. Eficiência ventilatória: A) Nadir – B) Inclinação



Fonte: Própria autora (2024)

Geralmente, na transição do exercício de intensidade leve para moderada, a $PaCO_2$ permanece constante ou aumenta ligeiramente, enquanto o VD/VT diminui. Como resultado, a razão VE-VCO_2 é elevada durante o exercício leve no início de um TECP, diminuindo progressivamente junto com o VD/VT até atingir seu valor mais baixo (Nadir) pouco antes do ponto de compensação respiratória (Figura 1A). O Nadir VE-VCO_2 é frequentemente considerado a avaliação mais precisa da EV, pois ocorre independentemente da resposta VE-VCO_2 excessiva ao exercício de baixa intensidade e da acidose metabólica e compensação respiratória durante exercício intenso (KOCH *et al.*, 2009). Em indivíduos saudáveis, o VE-VCO_2 correspondente ao Nadir e o VE-VCO_2 no limiar anaeróbico são frequentemente semelhantes (Figura 1A). O Nadir VE-VCO_2 aumenta progressivamente com a idade e é anormalmente alto em doenças cardiocirculatórias e respiratórias (SUN *et al.*, 2002). Embora o Nadir VE-VCO_2 seja altamente reprodutível, ele pode superestimar a ineficiência ventilatória em indivíduos com baixa tolerância ao exercício e uma duração excessivamente curta do teste durante o TECP (NEDER *et al.*, 2001).

Durante o exercício incremental até o limite dos sintomas, a relação entre VE e VCO_2 pode ser relatada plotando VE (eixo y) em relação a VCO_2 (eixo x) (Figura 1B). A relação VE-VCO_2 durante o exercício pode então ser determinada analisando a inclinação desta linha de regressão (PHILLIPS *et al.*, 2020). Pesquisas anteriores mostraram que os limites inferior e superior normais da inclinação VE-VCO_2 variam de aproximadamente 21 a 31 unidades, respectivamente (SUN *et al.*, 2002). A inclinação VE-VCO_2 é considerada um dos indicadores mais robustos de EV, desde que as respostas ventilatórias não estejam comprometidas por mecânica ventilatória anormal (NEDER *et al.*, 2017).

Durante exercícios leves a intensos, VE muda como uma função linear de VCO_2. Importante, em exercícios intensos acima do ponto de compensação respiratória, VE aumenta desproporcionalmente em relação a VCO_2 devido à acidose metabólica excessiva. Em indivíduos que toleram altos níveis de exercício, uma inflexão ascendente na resposta VE em relação a VCO_2 ocorre no exercício máximo, inflando a inclinação VE-VCO_2 se todos os pontos de dados forem incluídos na análise. Nesses casos, a determinação da inclinação da linha de regressão deve excluir a porção não linear, ou seja, dados após o ponto de compensação respiratória devem ser excluídos (ARENA *et al.*, 2003).

Durante o exercício de pico, o valor de VE-VCO_2 é frequentemente muito maior do que o do Nadir, pois os indivíduos geralmente hiperventilam devido à acidose metabólica excessiva (Figura 1B). No entanto, em indivíduos com baixa tolerância ao exercício, que

geralmente não conseguem se exercitar acima do limiar anaeróbico, os valores de VE-VCO_2 no Nadir e no pico do exercício tendem a ser semelhantes (PHILLIPS *et al.*, 2019). O VE-VCO_2 no pico do exercício é considerado um indicador fraco de EV em indivíduos saudáveis e em pacientes que conseguem se exercitar acima do limiar anaeróbico (NEDER *et al.*, 2017). Por essas razões, os clínicos devem ter cautela ao utilizar os valores de VE-VCO_2 no pico do exercício como um índice de EV.

Este parâmetro reflete amplamente a gravidade e prognóstico em condições como insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e doença pulmonar restritiva. Em síntese, os equivalentes VE-VCO_2 emergem como marcadores fundamentais necessários para a compreensão das respostas fisiológicas e sua aplicação na prática clínica (NEDER *et al.*, 2001).

2.5 RELAÇÃO VE-VCO_2 E SUAS VARIÁVEIS

Para reproduzir a relação VE-VCO_2, utilizam-se equações que incorporam diversas variáveis essenciais para obter os resultados. Entre essas variáveis, destacam-se a idade, altura e sexo, que são fundamentais para uma análise detalhada da EV (HABEDANK *et al.*, 1998).

Esses parâmetros permitem avaliar o desempenho respiratório em diversas faixas etárias, proporcionando uma visão extensiva e minuciosa do funcionamento complexo do sistema respiratório ao longo do tempo (SALVIONI *et al.*, 2020).

O conhecimento profundo e detalhado desses parâmetros e a compreensão aprofundada de como eles se relacionam intrinsecamente com a idade e sexo auxiliam de forma significativa na identificação rápida e precisa de possíveis desvios da função ventilatória esperada para determinada faixa etária específica, contribuindo de maneira incontestável para um diagnóstico precoce avançado de distúrbios respiratórios potenciais (ASHIKAGA *et al.*, 2021).

Além disso, a utilização precisa e aplicada dessas equações permitem uma comparação analítica e altamente meticulosa dos resultados obtidos em exames especializados de função pulmonar, possibilitando assim uma avaliação acurada e completamente individualizada da saúde respiratória de cada indivíduo (NEDER *et al.*, 2001).

Portanto, a compreensão completa, detalhada, aliada ao conhecimento atualizado e profundo da relação VE-VCO_2 e o correto uso das equações com variável sexo e idade, além de fundamentais são cruciais para uma adequada interpretação precisa e confiável dos

resultados do TECP, fornecendo informações tanto na prática clínica especializada quanto na pesquisa científica de ponta (KASIAK *et al.*, 2024).

2.6 RELEVÂNCIA EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO

A relevância do estudo sobre os valores normativos de referência para EV se destaca no contexto das ciências do movimento, uma vez que contribui de maneira significativa para a compreensão dos complexos processos fisiológicos envolvidos na realização das mais variadas atividades físicas (RAMOS *et al.*, 2013).

Dessa forma, um maior conhecimento desses valores permite um aprimoramento ainda mais efetivo das estratégias de treinamento e reabilitação, resultando em benefícios substanciais para a saúde e o bem-estar dos indivíduos envolvidos nesses programas. Assim, é notório o quão fundamental é o estudo dos valores normativos de referência para EV no campo das ciências do movimento, pois ele representa um verdadeiro pilar para o avanço do conhecimento nesse promissor campo de estudo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar valores normativos de referência para eficiência ventilatória pela população brasileira e mundial.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Categorizar as equações utilizadas.

Analisar as equações por idade (de 20 a 80 anos).

Traçar as diferenças quando comparadas as equações por ergômetros (bicicleta e esteira).

4. MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo consiste em uma revisão de literaturas para identificar os principais métodos empregados na avaliação da EV. Este estudo *IN-SILICO* transcultural foi realizado por meio de modelagem computacional avançada, utilizando dados antropométricos, fisiológicos e de desempenho ventilatório, a pesquisa foi conduzida com o software Cram R Project 2024. A busca foi efetuada nas seguintes bases de dados: CINAHL, EMBASE, Google Acadêmico, LILACS, MEDLINE, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science.

Os termos de busca foram estruturados com operadores booleanos para combinar conceitos-chave. A estratégia inicial incluiu descritores como: "ventilatory efficiency," "VE-VCO_2," "ventilatory inclinação," "prediction equations," "reference values," "normal values," "athletes," "endurance athletes," "healthy adults," e "cardiopulmonar exercise test", abrangendo o período de 1998 a 2024.

Foram selecionados os artigos que continham descritas as equações para análise de VE-VCO_2 por país. Ao todo foram encontrados 7 artigos na fase inicial, porém separamos da seguinte forma: Os estudos incluídos para analise foram os que continham equações simples com as variáveis SEXO e IDADE: SALVIONI, *et al.* (2020 - ITALIA), HABEDANK *et al.* (1998 - ALEMANHA), NEDER *et al. (* 2001 - BRASIL), ASHIKAGA *et al.* (2021 - JAPÃO).

Os estudos excluídos devido a mais variáveis foram: LOE *et al.(* 2013 – NORUEGA – equação quadrática que contem sexo, idade, altura e peso na fórmula) - SUN *et al.* (2002 - ESTADOS UNIDOS E ESPANHA – equação quadrática que contem sexo, idade e altura na fórmula) e LETTHWAITE *et al.* (2020 – CANADÁ – equação quadrática que massa corporal, idade, altura e sexo na fórmula) .

4.2 ESTUDO *IN-SILICO*

O estudo *IN-SILICO* foi conduzido por meio de modelagem computacional avançada, utilizando dados antropométricos, fisiológicos e de desempenho ventilatório. Foram empregados no software CRAN R PROJECT 2024, especializado para a simulação de diferentes cenários, permitindo a análise dos efeitos da idade, gênero e nível de atividade física na EV entre as idades de 20 a 80 anos. Essa abordagem inovadora proporcionou a geração de

resultados altamente precisos e relevantes para o estabelecimento de valores normativos de referência.

4.3 SIMULAÇÃO DOS PARTICIPANTES

A simulação criou 5.000 iterações para a número amostral de n=150 participantes, com 50% das simulações para sexo masculino e 50% para o feminino. O tamanho da amostra foi calculada com o intuito de se obter uma amostra representativa da população, considerando as faixas etárias de 20 a 80 anos. Esse grande número de iterações permitiu a obtenção de dados estatisticamente robustos, possibilitando a análise comparativa entre os valores de referência obtidos e a proposta de estabelecimento de novas diretrizes para a avaliação da EV.

As iterações foram realizadas levando em consideração o desvio padrão de cada estudo.

4.4 EQUAÇÕES PREDITIVAS

Para a geração dos dados *IN-SILICO*, foram utilizados como base os trabalhos dos quatro principais autores: Salvioni, Habedank, Neder e Ashikaga. Selecionamos a variável idade a partir dos critérios comuns presentes nos quatro artigos, estabelecendo um intervalo de 20 a 80 anos. Após definir a faixa etária a ser utilizada, realizamos simulações onde os cálculos permaneceram dentro do erro padrão de cada equação, conforme exposto na tabela 1.

Tabela 1. – Apresentação das equações incluídas

AUTOR	SEXO	EQUAÇÃO VE/VCO_2	SE	β	ERGÔMETRO	IDADE
SALVIONI	♂	0.095*idade+20.2	3,45	0,371	ciclo	13-83
	♀	0.052*idade+23.8	3,76	0,192	ciclo	13-83
HADEBANDK	♂	0.13*idade+19.9	2,89	0,430	esteira	16-75
	♀	0.12*idade+24.4	3,25	0,530	esteira	16-75
NEDER	♂	0.12*idade+21.0	2,50	0,440	ciclo	20-80
	♀	0.08*idade+25.2	2,80	0,200	ciclo	20-80
ASHIKAGA	♂	0.07*idade+22,73	2,94	0,331	ciclo	20-78
	♀	0.07*idade+23,4	3,27	0,238	ciclo	20-78

Esta tabela apresenta uma comparação das equações VE-VCO_2 desenvolvidas pelos autores, separadas por sexo: masculino (♂) e feminino (♀). Inclui o erro padrão (SE), o coeficiente de regressão (β), o tipo de ergômetro utilizado (ciclo ou esteira), e a faixa etária mínima e máxima considerada em cada estudo que foram utilizadas para desenvolvimento desse estudo.

4.5 GERENCIAMENTO DE DADOS

4.5.1 Modelagem Matemática

O modelo linear foi baseado em dois parâmetros (β0 e β1) e a variância (σ2), com εi ou erro aleatório dentro de uma distribuição normal, com i=1,...,n. Assim,

$VE - VCO_2$

inclinação = β0 + β1 * idade + εi

As principais premissas para os modelos lineares são: (1) os modelos M1,...,Mn geram amostras de populações normais, com médias populacionais μ1,...,μn, respectivamente; (2) Se as amostras geradas não apresentam evidências para rejeitar a premissa de que μ1=μ2=...=μn, então concluímos que não há diferença estatística entre os modelos ajustados; (3) Caso contrário, ou seja, se as amostras geradas apresentam evidências para rejeitar a premissa de que μ1=μ2=...=μn, concluímos que há uma diferença estatística entre pelo menos dois dos modelos ajustados, para $j, j' \in \{1, \ldots, n\}$ com $j \neq j'$. Essas três premissas nos levam ao seguinte teste de hipótese: H0: μ1=μ2=...=μn versus H1: Pelo menos um $\mu j \neq \mu j'$, para $j, j' \in \{1, \ldots, n\}$ e $j \neq j'$

4.5.2 Análise Estatística

Como as amostras são geradas de acordo com uma distribuição normal, a decisão de rejeitar ou não a hipótese nula H0 é baseada na aplicação de um teste de análise de variância para amostras independentes. Assim, para um nível de significância α previamente fixado, rejeitamos a hipótese nula se o valor p do teste for menor que α, significando que há evidências para rejeitar a igualdade estatística entre pelo menos dois dos n modelos. Caso contrário, não rejeitamos H0, ou seja, não há evidências para duvidar que os n modelos ajustados sejam estatisticamente iguais. Para aplicar o teste, adotamos um nível de significância α = 0,05 (5%), realizado no ambiente de programação gratuito R®.

Para o caso em que a hipótese nula H0 é rejeitada, verificamos quais pares de modelos apresentam diferenças aplicando o teste de Tukey (Tukey, 1949). As diferenças entre os modelos foram verificadas com a abordagem de Monte Carlo para homens e mulheres separadamente. A programação estabeleceu 5000 iterações e calculou a proporção de vezes que a hipótese nula foi rejeitada, indicando a discordância geral entre pelo menos 2 dos n modelos para um tamanho de amostra de n=150. Da mesma forma, calculamos a proporção em que os modelos Mj e Mj' discordam com base na rejeição da hipótese nula.

5. RESULTADOS

Encontramos apenas quatro equações preditivas baseadas na idade, incluindo três no cicloergômetro e uma na esteira. Os parâmetros e erros padrão estão representados na Tabela 2

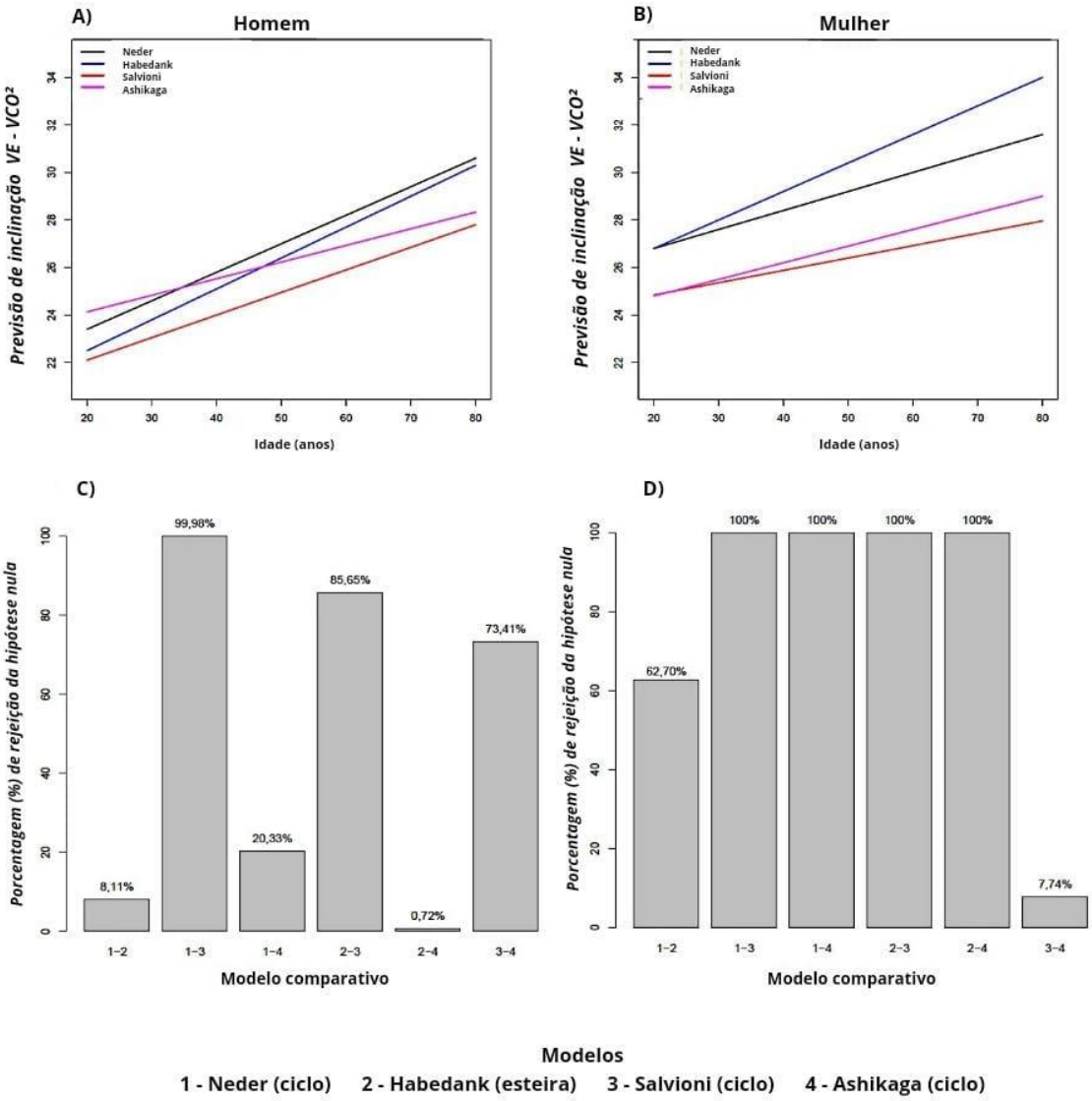
Tabela 2 – Parâmetros para as estimativas do modelo e tipo de ergômetro

Autor	**Modelo**	**β_1**	**β_2**	**α**	**Ergômetro**
Homem					
Neder	M_1	0.120	21.00	21.00	Ciclo
Habedank	M_2	0.130	19.90	2.89	Esteira
Salvioni	M_3	0.095	20.20	3.45	Ciclo
Ashikaga	M_4	0.070	22.73	2.94	Ciclo
Mulher					
Neder	M_1	0.080	25.20	2.80	Ciclo
Habedank	M_2	0.120	24.40	3.25	Esteira
Salvioni	M_3	0.052	23.80	3.76	Ciclo
Ashikaga	M_4	0.070	23.40	3.27	Ciclo

A tabela contém os parâmetros para estimativa do modelo para comparação e tipo de ergômetro. Apresenta os autores, separados os sexo (masculino e feminino), o modelo ajustado para comparação entre eles, a equação ajustada em duas partes β1 e β2, o erro padrão e o tipo de ergômetro utilizado (ciclo ou esteira).

Os modelos ajustados estão representados na Figura 2A (homens) e 2B (mulheres). Para os homens, os quatro modelos juntos foram rejeitados para a hipótese nula 99,68% do tempo. Para as mulheres, essa proporção atingiu 100%. Por outro lado, a análise baseada nas diferenças entre pelo menos dois dos modelos ajustados mostrou diferenças marcantes para o sexo e o ergômetro considerado (Figura 2C e 2D).

Figura 2 - Previsão de inclinação VE-CO2 e porcentagem de rejeição da hipótese



Na figura (A e B) representam a previsão da inclinação, onde o eixo X=idade em anos e Y=VE-VCO_2, sendo (A) para homens e (B) e para mulheres. Já (C e D) representam a porcentagem de rejeição da hipótese nula no eixo X e os modelos comparativos no eixo Y, onde (C) representa o sexo masculino e (D) o sexo feminino.

Para os homens, a previsão da inclinação VE-VCO_2 na esteira versus cicloergômetro foi fortemente intercambiável para duas das três equações, com apenas ~8% das simulações rejeitando a hipótese nula entre as equações Neder (ciclo) versus Habedank (esteira), e apenas 0,72% para a comparação entre Ashikaga (ciclo) versus Habedank (esteira). No entanto, a comparação entre Salvioni (ciclo) versus Habedank (esteira) mostrou alta discordância, com um percentual de rejeição da hipótese nula de ~86%. Outras comparações são representadas na Figura 2C.

Para as mulheres, ao contrário, houve alta discordância geral entre todas as combinações entre previsões da inclinação VE-VCO_2 no cicloergômetro vs esteira. Assim, para

as equações Neder (ciclo) versus Habedank (esteira), a hipótese nula foi rejeitada ~63% do tempo, e tanto Salvioni (ciclo) versus Habedank (esteira) quanto Ashikaga (ciclo) versus Habedank (esteira) discordaram 100% do tempo (Figura 2D). Outras comparações são representadas na Figura 2D.

6. DISCUSSÃO

No Brasil, Neder *et al.* (2001) descreveram a primeira caracterização dos limites de EV no TECP em cicloergômetro, destacando a importância de considerar idade, sexo e dados antropométricos na resposta fisiológica. Em contraste, nosso estudo identificou que, apesar da relevância dessas variáveis, a inclinação VE-VCO_2 apresentou uma alta discordância quando aplicada a diferentes populações específicas de cada país, indicando que fatores locais também podem influenciar os resultados.

Na Itália, Salvione *et al.* (2020) enfatizaram que a inclinação da relação VE-VCO_2 obtida no TECP em cicloergômetro é um valioso marcador prognóstico para a identificação de distúrbios cardíacos. Nossos achados corroboram essa afirmação, mas também sugerem que a inclinação VE-VCO_2 apresenta variabilidade significativa entre homens e mulheres, bem como entre diferentes tipos de ergômetros, indicando a necessidade de ajustes específicos para cada subgrupo.

Ashikaga *et al.* (2021) estabeleceram valores de normalidade para a EV na população japonesa, influenciados por idade, sexo, altura e peso, sendo úteis na interpretação do TECP em cicloergômetro. Contudo, nosso estudo revelou que essas variáveis não são uniformemente preditivas em populações de diferentes países, evidenciando a necessidade de referências normativas locais para uma interpretação mais precisa.

Na Alemanha, Habedank *et al.* (1998) afirmaram que a EV é totalmente dependente de idade e sexo no TECP em esteira, e Koch *et al.* (2009) corroboraram essa afirmação ao realizarem o TECP em cicloergômetro. Nossos resultados confirmam a dependência de idade e sexo, mas destacam uma menor taxa de discordância estatística nos homens em comparação com as mulheres, sugerindo uma maior variabilidade nas respostas fisiológicas femininas.

Na Noruega, Loe *et al.* (2013) conduziram o maior estudo sobre aptidão aeróbica e fisiologia do exercício, embora não tenham estabelecido valores de referência para a EV na população estudada. Nosso estudo preenche essa lacuna ao fornecer dados comparativos entre diferentes populações, destacando a necessidade de padronização internacional para melhorar a precisão das avaliações.

Um estudo multicêntrico abrangendo Estados Unidos e Espanha, realizado por Sun *et al.* (2002), demonstrou que o tipo de ergômetro (esteira ou cicloergômetro) não afetou significativamente os resultados, destacando altura, sexo e idade como preditores significativos nas análises de correlações multilineares. Em contraste, nossos achados indicam que, especialmente para mulheres, o tipo de ergômetro pode influenciar significativamente os

resultados, sugerindo que as mulheres podem ter respostas mais específicas dependentes do ergômetro.

Letthwaite *et al.* (2020) apresentaram um conjunto de intervalos de referência e normativos para o TECP na população canadense, contribuindo para a padronização dos valores de referência internacionais. Entretanto, nosso estudo mostra que ainda existem variações significativas entre populações diferentes, enfatizando a necessidade de adaptações regionais para uma interpretação mais precisa dos resultados.

Este estudo verificou uma discordância geral de moderada a alta entre as equações preditivas da inclinação VE-VCO_2 baseadas na idade (20-80 anos) aplicadas em diferentes populações específicas de cada país (Alemanha, Brasil, Itália e Japão). Além disso, na comparação do modo de ergômetro (ciclo e esteira), as equações mostraram uma menor taxa de discordância estatística nos homens do que nas mulheres.

A inclinação VE-VCO_2 tem uma reprodutibilidade geral boa a excelente dentro do sujeito, conforme demonstrado em vários estudos, sendo descrita como padrão ouro. Isso ocorre devido à inclusão de várias medições sequenciais, dependentes do tempo, tanto de VE quanto de VCO_2, que são finamente acopladas com o aumento da taxa de trabalho, abaixo do PCR (ponto de compensação respiratória). Isso leva, na maioria das vezes, a um alto coeficiente linear de regressão para a inclinação VE-VCO_2, amplamente independente do esforço do sujeito. No entanto, diferenças no protocolo de exercício, que podem exacerbar as diferenças na cinética dos ajustes de transição da taxa de trabalho para VE versus VCO_2 e diversos intervalos de amostragem, além da diversidade fisiológica de endótipos entre as populações ao redor do mundo, podem deteriorar a alta reprodutibilidade calculada com base nas diferenças dentro do sujeito. Além disso, métodos diversos e a baixa reprodutibilidade para o cálculo do PCR podem piorar as comparações entre estudos transculturais para a inclinação VE-VCO_2.

Interessantemente, estudos anteriores mostraram valores significativamente maiores de inclinação VE-VCO_2 em esteiras em comparação com o cicloergômetro em abordagens dentro do sujeito, especialmente para mulheres. No entanto, neste estudo transcultural *IN-SILICO*, detectamos uma alta concordância estatística entre ergômetros em dois estudos para homens, mas nenhum para mulheres. Isso sugere que, apesar das limitações apontadas em relação ao cálculo da inclinação VE-VCO_2, as mulheres podem ter diferenças mais específicas dependentes do ergômetro, mesmo entre diferentes populações específicas de cada país. Tem sido atribuído a diferenças na estratégia de padrão respiratório de exercício e restrições ventilatórias entre homens e mulheres.

Devemos apontar como uma limitação deste estudo o pequeno número de valores EV baseadas na idade para comparações. Porém, a abordagem estatística apropriada por nós utilizada foi adequada em retratar comparações importantes.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, as equações preditivas para a inclinação VE-VCO_2 são altamente discordantes quando usadas em uma base transcultural para ambos os ergômetros, e uma iniciativa global para construir equações universais é garantida, devido à importância do índice no ambiente clínico, especialmente para avaliação de dispneia e predição de morbidade/mortalidade clínica e cirúrgica. Esses achados servem de embasamento para elaboração de novas pesquisas e até mesmo para futuramente a criação de uma equação que seja utilizada no âmbito global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARENA, R. *et al.* Peak VO_2 and VE/VCO_2 inclinação in patients with heart failure: a prognostic comparison. **American Heart Journal**, v. 147, n. 2, p. 354–360, 1 fev. 2004. doi: 10.1016/j.ahj.2003.07.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760336/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

ARENA, R.; MYERS, J.; GUAZZI, M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. **Heart Failure Reviews**, v. 13, n. 2, p. 245–269, 1 jun. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987381/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

ASHIKAGA, K. *et al.* Ventilatory efficiency during ramp exercise in relation to age and sex in a healthy Japanese population. **Journal of Cardiology**, v. 77, n. 1, p. 57–64, jan. 2021. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768174/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

DAVIS, J. A. *et al.* Exercise test mode dependency for ventilatory efficiency in women but not men. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 26, n. 2, p. 72–78, mar. 2006. doi: 10.1111/j.1475-097X.2006.00657.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16494595/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

ELLIOTT, A. D.; GRACE, F. An examination of exercise mode on ventilatory patterns during incremental exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 3, p. 557–562, out. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556417/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

GUIMARÃES *et al.* Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, p. 457–464, abr. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JsGBssfKnMHK4RWjcjLCVFn/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

HABEDANK, D. *et al.* Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 77, n. 5, p. 421-426, abr. 1998. doi: 10.1007/s004210050354. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004210050354> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

HERDY, A. H. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016. doi: 10.5935/abc.20160171. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ZTdX4PrRT8vvyJjwhJ9mPpK/abstract/?lang=pt > Acesso em: 04 de ago. de 2024.

KASIAK, P. *et al.* Is the Ventilatory Efficiency in Endurance Athletes Different?—Findings from the NOODLE Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 2, p. 490, 16 jan. 2024. DOI: 10.3390/jcm13020490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38256624/ > Acesso em: 04 de ago. de 2024.

KLEBER, F. CPET in heart failure. **European Heart Journal Supplements**, v. 6, p. D1–D4, ago. 2004. doi: 10.1016/j.ehjsup.2004.05.018. Disponível em:

<https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/6/suppl_D/D1/364385> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

MENEGHELO, RS *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, supl. 1, pág. 1-26, 2010. doi: 10.1590/S0066-782X2010000800001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/6GBLntkf9HQKb3VfChDbTvH/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

MULLER, P. DE T. Ventilatory efficiency (ηV̇E) of the exercise: A detailed method report. **MethodsX**, v. 11, p. 102412, 5 out. 2023. doi: 10.1016/j.mex.2023.102412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37860042/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

NEDER, J. A. *et al.* Reference Values for Dynamic Responses to Incremental Cycle Ergometry in Males and Females Aged 20 to 80. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 8, p. 1481–1486, 15 out. 2001. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2103007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704600/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

PETEK, B. J. *et al.* Characterization of ventilatory efficiency during cardiopulmonary exercise testing in healthy athletes. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 30, n. 5, p. e21–e24, 27 mar. 2023. doi: 10.1093/eurjpc/zwac255. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/30/5/e21/6793732> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

PHILLIPS, D. B.; COLLINS, S. É.; STICKLAND, M. K. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 659, 25 jun. 2020. doi: 10.3389/fphys.2020.00659. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2020.00659/full> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

RAMOS, R. P. *et al.* Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. **Pulmonary Medicine**, v. 2013, p. 359021, 2013. doi: 10.1155/2013/359021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666297/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

SALVIONI, E. *et al.* Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 7, n. 1, p. 371–380, 1 jan. 2020. doi:10.1002/ehf2.12582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893579/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

SAUER, D.; PEREZ, A. J.; CARLETTI, L. Efeito do treinamento sobre a EV de indivíduos saudáveis. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 20, p. 470–473, dez. 2014a. doi: 10.1590/1517-86922014200601814. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/NzjBRPnCpfBhJr3KJvtF8Wj/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

STICKLAND, M. K. *et al.* Assessing Exercise Limitation Using Cardiopulmonary Exercise Testing. **Pulmonary Medicine**, v. 2012, p. 824091, 2012. doi: 10.1155/2012/824091. doi: 10.1155/2012/824091. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213518/> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

SUN, X.-G. *et al.* Ventilatory Efficiency during Exercise in Healthy Subjects. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 11, p. 1443–1448, dez. 2002. doi: 10.1164/rccm.2202033. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.2202033> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

TAKKEN, T. *et al.* Expert Review of Cardiovascular Therapy Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy subjects-an updated systematic review Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy subjects-an updated systematic review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, 17:6, 413-426, 2019. doi: 10.1080/14779072.2019.1627874. Disponível em: Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161825/> 04 de ago. de 2024.

WEATHERALD, J. *et al.* Ventilatory efficiency in pulmonary vascular diseases. **European Respiratory Review**, v. 30, n. 161, p. 200214, 21 jul. 2021. doi: 10.1183/16000617.0214-2020. Disponível em: <https://err.ersjournals.com/content/30/161/200214> Acesso em: 04 de ago. de 2024.

ANEXOS

Anexo 1 – Email de recebimento de submissão de artigo pelo Journal Of Cardiopulmonary Rehabilitation And Prevention.

Anexo 2 – Artigo submetido ao Journal Of Cardiopulmonary Rehabilitation And Prevention.

Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention

Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An in-Silico Study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An in-Silico Study
Short Title:	Ventilatory Efficiency comparisons: na In-Silico study
Article Type:	Research Letter
Keywords:	Ventilatory efficiency; Exercise; Cycle ergometry; Treadmill
Corresponding Author:	PAULO MULLER, Ph.D. FAMED/UFMS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Faculdade de Medicina CAMPO GRANDE, Mato Grasso do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	FAMED/UFMS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Faculdade de Medicina
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Priscila Caroline Santos Dantas, Esp.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Priscila Caroline Santos Dantas, Esp.
	Paulo de Tarso Guerrero Muller
	Erlandson Saraiva Ferreira
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

JCRP SUBMISSION CHECKLIST FOR AUTHORS

Please refer to the Information for Authors (edmgr.ovid.com/jcrp/ifauth.htm) for more detailed information. The following is a checklist for authors to help insure that a submission is complete and uses the correct format and JCRP conventions. JCRP requires that the corresponding author complete the checklist and include it with the initial manuscript submission in Editorial Manager. Manuscripts submitted without this checklist will be returned to the authors with a request to complete and submit a completed checklist.

NOTE: Rapid Review manuscript submissions (papers that were rejected during the peer review process at a high impact journal) should only complete the brief submission-specific checklist at the end of this document.

Corresponding Author: Priscila Caroline Santos Dantas

Manuscript Title: Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An in-Silico Study

General Manuscript Formatting and Requirements:

☒ Corresponding Author has reviewed the **Instructions for Authors** and complied with the requirements for manuscript submission

☒ The manuscript was formatted as per the recommendations provided in the JCRP **Instructions for Authors** guidelines

2022 Update to Submission Elements: Starting in Spring 2022, we will no longer require authors to separate the title page, abstracts, manuscript body, and tables into individual files during the submission, they may be combined into one file. **Please note: these elements must still be submitted as part of the submission process per the reuqirements for each submission type outlined below. If required elements are missing, the file will be returned to the author group for corrections.**

☒ Submission Elements are ordered as follows:

1. Cover Letter (separate file from manuscript),
2. Manuscript File, including:
    a. title page information
    b. abstracts
    c. Key perspective
    d. manuscript body with references
    e. tables -as needed
3. Figures (separate file from manuscript– as needed)
4. Supplemental Digital Content (separate file from manuscript - as needed)
5. Author Submission Checklist (separate file from manuscript)

1) SUBMISSION ELEMENTS CHECKLIST: Cover Letter Requirements:

☒The cover letter must include the following statement: "All authors have read and approved submission of the manuscript and the manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or part in any language except as an abstract."

☒ The cover letter must attest that "the manuscript was proofed and edited by a native-English speaker and/or an editing service (such as: https://wkauthorservices.editage.com/)."

☒The cover letter must attest that "all authors meet the 4 ICMJE criteria for authorship."

2) Requirements for Manuscript File(s)

2A)Title page is formatted correctly and includes all elements:

Type of submission:

☐Original Investigation; ☐ Scientific Review; ☒ Research Letter; ☐ Case Report; ☐ Rapid Review)

☒ Both a full title (**not** in ALL CAPS) and a shortened form (≤50 characters) of the title (running title) (Note: running title not required for Research Letters)

☒ Name, terminal degree, and professional affiliation information for each author (no more than 6 authors for Research Letters)

☒ Name, complete mailing address, fax, phone, and email for the corresponding author

☒ List of 3-5 key words (Note: this is not required for research letters.)

☒ Statements regarding both financial support and conflicts of interest for all authors. If no sources of support or no conflicts are present, please list none.

☒ Statement that all authors have read and approved the manuscript

☒ List of the total manuscript text-only word count, number of: tables; figures; and references

2B) Abstracts:

☒ Structured abstract of ≤250 words (using abstract subheadings appropriate for submission type)

☒ Condensed abstract of ≤50 words; no subheadings

☒ Research Letter; no abstract allowed or required

2C) Key Perspective:

☒ **Key Perspective:** A concise summary of the key message and relevance of their report, written for the Journal's audience of clinical professionals in cardiopulmonary rehabilitation or prevention. Address the following 2 questions (for each: < 100 words, formatted as 2-3 bullets [must use a bulleted format (paragraph format will not be accepted], each bullet must be a single, complete sentence):

- What is novel?
- What are the clinical and/or research implications?

2D) Manuscript Body & References

☒ The manuscript text has been submitted as a Microsoft Word file (not as a PDF) using Times New Roman font, 12-point. The entire manuscript and references are double-spaced. Page numbers are on each text page, appearing in the upper right header.

- Note: Do not use bold, italics, or underline for any terms or phrases in the abstract or manuscript, as these should only be used for headings.

Manuscript text-only word limits[a] for the types of submissions:

☐ Original investigation: ≤3,000 words (limited to ≤ 60 references)

- Please Enter Word Count: Click or tap here to enter text.

☐ Scientific reviews: ≤4,000 words (limited to ≤ 80 references)

- Please Enter Word Count: Click or tap here to enter text.

☒ Research Letter: (limited to ≤1,000 words, ≤10 references, ≤1 figure or table, and ≤6 authors)

- Please Enter Word Count: Click or tap here to enter text.

☐ Case Report: ≤2,000 words (limited to ≤20 references and 2 figures or tables in total)

- Please Enter Word Count: Click or tap here to enter text.

[a]Applies to initial and revised submissions. Submissions that exceed this limit will be sent back to the author for further revision.

References:

☒ Cited in the text in the order they appear using **superscript numbers**

☒ Citations formatted following the AMA Manual of Style, 10th edition as summarized in the Instructions for Authors.

☒ Adhered to the number limit specific to the submission type.

2E) Tables

Tables:

☒ May be submitted either as part of manuscript file or as a separate file.

☒ Followed formatting as per *Instructions for Authors*

3) Figures:

To ensure figure quality, we do continue to require that figures be submitted as separate files from the manuscript file.

☒ Standard figures should be created using a Microsoft Office program file type or PDF file type (Note: importing figures created using other software into a Microsoft Office program file

or PDF is not acceptable). This prohibition does not apply to figures that can only be created using statistical software (eg, forest plot).

☒ Manuscript figures will be published in black and white unless authors pay the costs of for color

- Note: Figures submitted as supplemental digital content (SDC) may be in color at no additional expense

☒ Figure legends included in the manuscript file, appearing after the References

4) Supplemental Digital Content (SDC):

☒ SDC must be submitted as a separate file from the manuscript

☒ SDC material in accepted articles will be available to the reader in digital format only and is linked within the article using a unique URL

☒ SDC may include figures, tables or appendices

5) Author Submission Checklist:

☒ This checklist must be completed and submitted as a separate file during the submission process.

Rapid Review Checklist - *for manuscripts that have already been peer reviewed by a high-impact journal*

Rapid Review Manuscripts **MUST** include the following elements:

☐ A cover letter

☐ The decision letter from the original journal

☐ The peer reviewer comments from the original journal

☐ One version of the original manuscript as submitted to the other journal

☐ A track changes version of the manuscript showing the changes made to address the reviewers' comments

☐ A separate file with responses to each comment of the reviewers

Expedited Review manuscripts do not need to comply with the standard JCRP submission requirements. Formatting changes will be requested if the manuscript is deemed acceptable for publication. For more information about the Expedited Review manuscript submission option, please visit the Instructions for Authors page here: http://edmgr.ovid.com/jcrp/accounts/ifauth.htm

07/26/2024

To_The_Editor: JOURNAL OF CARDIOPULMONARY REHABILITATION AND PREVENTION.
Prof. DR. Todd M. BROWN

Ref: “Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An *in-Silico* Study“

Dear Prof. BROWN

Please find enclosed this Original Research for consideration for publication in the JOURNAL OF CARDIOPULMONARY REHABILITATION AND PREVENTION. The authors have no conflict of interest to declare. All authors have read and approved submission of the manuscript and the manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or part in any language except as an abstract.

(on dehalf off co-authors)

Priscila Caroline Santos Dantas

Manuscript File (Title page, manuscript text, references, and tables)

Short Communication

Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An *in-Silico* Study

Priscila Caroline Santos Dantas[1], Erlandson Saraiva Ferreira[1,2], Paulo de Tarso Müller[1]

[1]Federal 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.
[2] [2]Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Mathematical Institute (INMA), Biostatistical department, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

*** Correspondence:**

Paulo de Tarso Muller

paulo.muller@ufms.br

 # Present address:

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

Abstract

In cardiopulmonary exercise testing (CPET), a high minute ventilation (V̇E) to carbon dioxide output (V̇CO2) ratio (V̇E/V̇CO2 slope) indicates physiological adjustments such as alveolar hyperventilation or increased dead space ventilation, interpreted centrally as dyspnea. This slope is a potent marker of poor outcomes but has been underexplored regarding differences across ergometers and sexes. We compared age-based predictive equations from various countries to assess their interchangeability and avoid bias. Previous studies indicated ergometer mode dependence and higher V̇E/V̇CO2 slopes for both sexes on treadmills compared to cycle ergometers. Our in silico study evaluated the agreement of these equations across different populations and ergometers.
Methods: We selected age-based predictive equations from systematic searches in PubMed, Emb ase, and Google Scholar, choosing four equations applicable to healthy individuals aged 20-80. We applied a linear model to compare the predictive equations using statistical analysis.
Results: Four age-based prediction equations were identified, with three for cycle ergometers and one for treadmills. Statistical analysis showed high disagreement between predictions, especially for females, indicating ergometer- and sex-dependent differences.
Discussion: The study revealed moderate-to-high disagreement between transcultural age-based V̇E/V̇CO2 slope prediction equations. Men showed lower statistical disagreement rates compared to women. This suggests that women might have more specific ergometer-dependent differences. We highlighted the need for universal predictive equations due to the clinical importance of the V̇E/V̇CO2 slope.

Keywords: Ventilatory efficiency; Exercise; Cycle ergometry; Treadmill

Introduction

In the setting of cardiopulmonary exercise testing (CPET), high minute ventilation ($\dot{V}_E$) to carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$) relationship ($\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope) conflates several physiological adjustments, as alveolar hyperventilation and/or an increased "wasted" ventilation in the physiologic dead space[1]. The resulting demand-capacity imbalance of the respiratory system is centrally interpreted as dyspnea, a potent marker of poor outcomes across patient populations[2]. However, comparability across ergometer and sex for $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope between different countries is a gap previously scarcely studied. Given the importance of the $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope for prognosis and exercise intolerance evaluation[3], the interchangeability between different predictive models should be better explored, to avoid sex- and ergometer-dependent bias.

Three previous studies have shown ergometer mode dependence for $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope[4,5,6], and at least one study depicted higher $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope for women in treadmill compared to cycle ergometer[6]. However, the difference among diverse country-specific population equations was not previously studied. Thus, we carefully chose several sex- and ergometer-based $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope predictive equations for age as the only independent variable, available across country populations, and performed an *in silico* comparative study, seeking the general agreement between cycle *vs* cycle or cycle *vs* treadmill, and eventual interactions regarding sex and ergometer type through predictive equations. We sought to provide the scientific community with new information when predictive models are to be considered.

METHODS

PREDICTIVE EQUATIONS

In order to compare interchangeability of the predictive equations, we chose to screen and compare only the age-based equations. After a systematic search in the Pubmed, Embase and Academic Google with the search terms "$\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$" OR ""$\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope" OR "$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope" OR "ventilatory efficiency" OR "ventilatory inefficiency" AND "predictive equation", AND "reference value", besides checking for a recent systematic review in the issue[7], we selected four predictive age-based equations for $\dot{V}_E - \dot{V}CO_2$ slope, all including healthy men and women subjects, with a age range fixed from 20-80 years across transcultural predictive equations [8,9,10,11].

MATHEMATICAL MODELLING

The linear model was based on two parameters (β_0 and β_1) and the variance (σ^2), with ε_i or aleatory error into a normal distribution, with i=1,…,k. Thus,

$$\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2 \text{ slope} = \beta_0 + \beta_1 * \text{age} + \varepsilon_i$$

The main assumptions for the linear models are (1) that the models M_1…., M_k. generate samples with normal distribution throughout populations, with population means μ_1, ….. μ_k, respectively; (2) If the generated samples do not present evidence to reject the assumption that $\mu_1=\mu_2=$ ….=μ_k, therefore we conclude that there is no statistical difference between the adjusted models; (3) Otherwise, i.e., if the generated samples present evidence to reject the assumption that $\mu_1=\mu_2=$ ….=μ_k, we conclude that there is a statistical difference between at least two of the models adjusted, for j, j′ ∈ {1, …, k} with j ≠ j′. These three assumptions lead us to the following hypothesis test: H_0: $\mu_1=\mu_2=$ ….=μ_k *versus* H_1: At least one $\mu_j \neq \mu_{j'}$, for j, j′ ∈ {1, …., k} and j ≠ j′.

STATISTICAL ANALYSIS

As the samples are generated according to a normal distribution, the decision to reject or not reject the null hypothesis H_0 is based on applying an analysis of variance test for independent samples. Like this, for a previously fixed significance level α, we reject the null hypothesis if the p-value of the test is smaller than α, meaning that there is evidence to reject statistical equality between at least two of the n models. Otherwise, we do not reject H_0, i.e., there is no evidence to doubt that the n models adjusted are statistically equal. To apply the test, we adopted a significance level α = 0.05 (5%), performed in the *R*® free programming environment (http://www.R-project.org/).

For the case in which the null hypothesis H_0 is rejected, we check which pairs of models present differences by applying the Tukey test (Tukey, 1949). The differences between the models were verified with the *Monte Carlo* approach for males and females separately. We established 5000 iterations and calculated the proportion of times that the null hypothesis was rejected, indicating the overall disagreement between at least 2 from k models for a sample size of n=150. Similarly, we calculated the proportion in which the model M_j and $M_{j'}$ disagree based on rejecting the null hypothesis.

RESULTS

We found only four age-based prediction equations, including three on the cycle ergometer and one on the treadmill. The parameters and standard errors are represented in Table 1. The adjusted models are represented in Figure 1A (men) and 1B (women). For males, the four models together were rejected for the null hypothesis 99,68% of the time. For females, this proportion attained 100%. On the other hand, the analysis based on differences between at least two of the adjusted models has shown striking differences for sex- and ergometer considered (Figure 1C and 1D).

For males, treadmill *vs* cycle prediction for $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope was strongly interchangeable for two out of three equations, with only ~8% of the simulations rejecting the null hypothesis between the Neder (cycle) *vs* Habedank (treadmill) equations, and only 0.72% for the comparison between Ashikaga (cycle) *vs* Habedank (treadmill). However, the comparison between Salvioni (cycle) *vs* Habedank (treadmill) showed high disagreement, with a percentage of rejection of the null hypothesis of ~86%. Other comparisons are depicted in Figure 1C.

For Females, on the contrary, there was overall high disagreement between all combinations between cycle *vs* treadmill $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope predictions. Thus, for Neder (cycle) *vs* Habedank (treadmill) equations, the null hypothesis was rejected ~63% of the time, and both Salvioni (cycle) *vs* Habedank (treadmill) and Ashikaga (cycle) *vs* Habedank (treadmill) predictions disagreed 100% of the time (Figure 1D). Other comparisons are depicted in Figure 1D.

DISCUSSION

This study has shown that there is an overall moderate-to-high disagreement between age-based $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope prediction equations applied throughout different country-specific populations. Moreover, in comparing the ergometer mode, the equations have shown a lower statistical disagreement rate in men than in women.

The $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope has an overall good-to-excelent within-subject reproducibility, that emerged from several studies [12,13]. This is believed to occur due the inclusion of several sequentially, time-dependent, measurements of both $\dot{V}_E$ and $\dot{V}\mathrm{CO}_2$ that are finely coupled with the increase of work rate, below the respiratory compensation point (RCP). This lead, mostly of the time, to a high linear coefficient of regression for the $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope, largely independent of the subject effort. However, differences in

the protocol of exercise, that could exacerbate the differences in the work rate transition adjustments kinetics for $\dot{V}_E$ *vs* $\dot{V}\mathrm{CO}_2$ and diverse sampling intervals, in addition to endotype physiological diversity among populations around the world, could deteriorate the high reproducibility calculated based on within-subjects differences. Moreover, diverse methods and the low reproducibility for the RCP calculation could worsen the comparisons among transcultural studies for the $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope.

Interestingly, previous studies have shown significantly higher $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope values in treadmills compared to cycle ergometer in within-subjects approach[4,5,6], especially for women[6]. However, in this *in silico* transcultural study, we detected a high statistical concordance between ergometers in two studies for men[8,9,11], but none in women. This suggests that despite the limitations pointed out regarding $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope calculation, women could have more specific ergometer-dependent differences, even among different country-specific populations. This has been assigned to differences in exercise breath pattern strategy[5] and ventilatory constraints[6,14] between men and women.

We should point out as a limitation of this study the small number of age-based equations for comparisons. However, the appropriate statistical approach used in this study was reasonable in depicting important comparisons.

In conclusion, the prediction equations for the $\dot{V}_E - \dot{V}\mathrm{CO}_2$ slope are highly discordant when used in a transcultural base for both ergometers, and a global initiative for building universal equations are warranted, owing the importance of the index in the clinical setting, especially for dyspnea evaluation and clinical and surgical morbidity/mortality prediction.

CONFLICT OF INTEREST

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors confirm their contributions to the paper as follows: Study conception and design: PTM; Conceptualization: PTM, PD; Data curation: PTM; Formal analysis: PTM, ES; Investigation: PTM, PD; Methodology: PTM, PD, ES; Project administration: PTM; Resources: PTM; Supervision: PTM; Writing-original draft: PTM; Writing-review

and editing: PTM, ES, PD. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

FUNDING

This study was supported by the Federal University of Mato Grosso do Sul and a grant from the Dean of Research and Graduate Studies (grant number HUMB.280322).

ACKNOWLEDGMENTS

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

REFERENCES

1. Phillips DB, Collins S, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. Front Physiol. 2020;11:659.

2. Weatherald J, Philipenko B, Montani D, Laveneziana P. Ventilatory efficiency in pulmonary vascular diseases. Eur Respir Rev. Sep 30 2021;30(161)

3. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. Pulm Med. 2013;2013:359021.

4. Sun XG, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med. Dec 2002;166(11):1443-8.

5. Elliott AD, Grace F. An examination of exercise mode on ventilatory patterns during incremental exercise. Eur J Appl Physiol. Oct 2010;110(3):557-62.

6. Davis JA, Tyminski TA, Soriano AC, et al. Exercise test mode dependency for ventilatory efficiency in women but not men. Clin Physiol Funct Imaging. Mar 2006;26(2):72-8.

7. Takken T, Mylius CF, Paap D, et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy subjects - an updated systematic review. Expert Rev Cardiovasc Ther. Jun 2019;17(6):413-426.

8. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. Am J Respir Crit Care Med. Oct 2001;164(8 Pt 1):1481-6.

9. Habedank D, Reindl I, Vietzke G, et al. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. Apr 1998;77(5):421-6.

10. Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, et al. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 02 2020;7(1):371-380.

11. Ashikaga K, Itoh H, Maeda T, et al. Ventilatory efficiency during ramp exercise in relation to age and sex in a healthy Japanese population. J Cardiol. Jan 2021;77(1):57-64.

12. Davis JA, Sorrentino KM, Ninness EM, Pham PH, Dorado S, Costello KB. Test-retest reliability for two indices of ventilatory efficiency measured during cardiopulmonary exercise testing in healthy men and women. Clin Physiol Funct Imaging. May 2006;26(3):191-6.

13. Keteyian SJ, Brawner CA, Ehrman JK, et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. Chest. Oct 2010;138(4):950-5.

14. Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. J Physiol. Jun 15 2007;581(Pt 3):1309-22.

Table 1

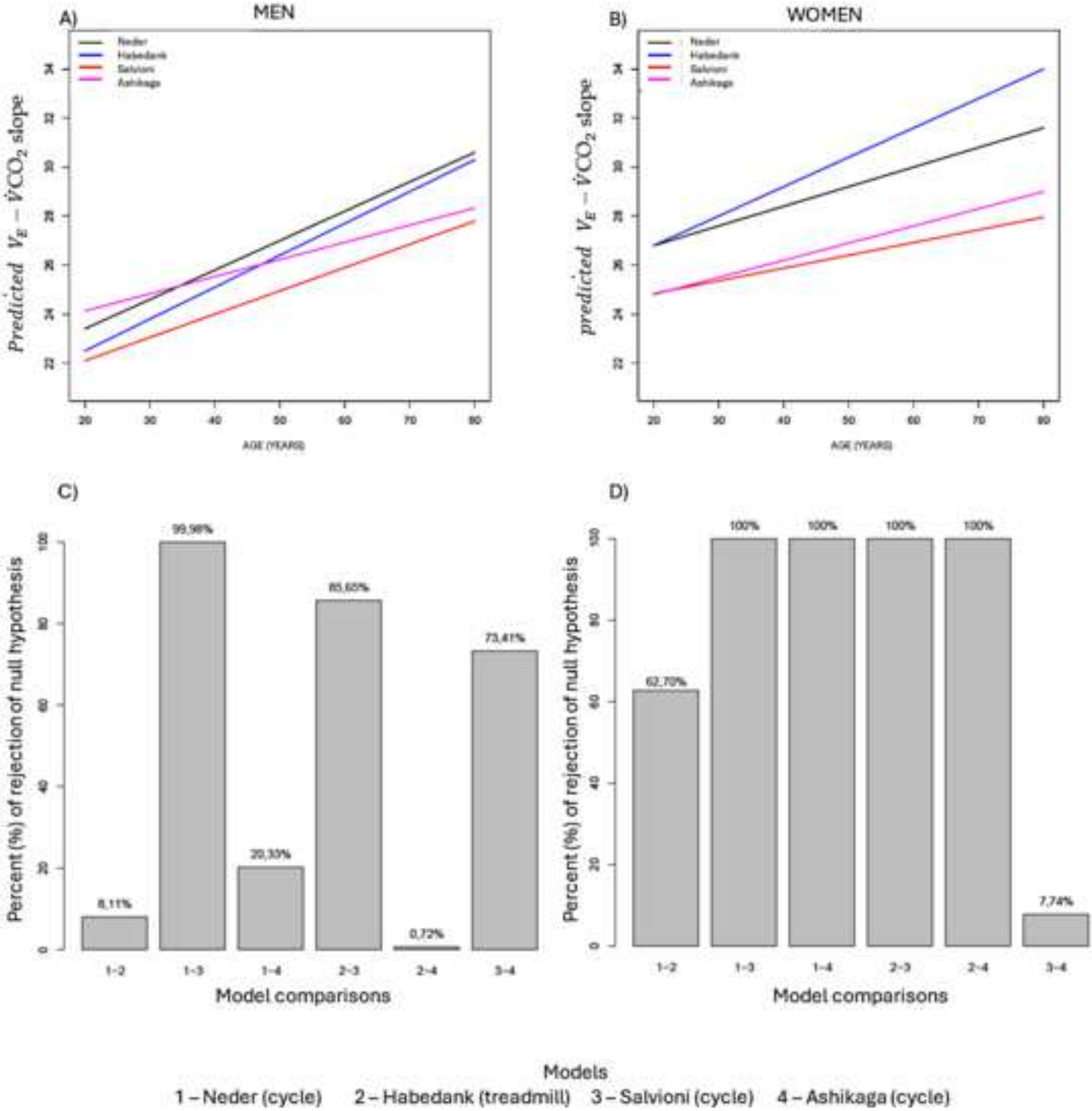
Table 1 Parameter estimative for the models and ergometer type

Author	Model	β_0	β_1	σ	Ergometer
Men					
Neder	M_1	0.120	21.00	2.50	Cycle
Habedank	M_2	0.130	19.90	2.89	Treadmill
Salvioni	M_3	0.095	20.20	3.45	Cycle
Ashikaga	M_4	0.070	22.73	2.94	Cycle
Women					
Neder	M_1	0.080	25.20	2.80	Cycle
Habedank	M_2	0.120	24.40	3.25	Treadmill
Salvioni	M_3	0.052	23.80	3.76	Cycle
Ashikaga	M_4	0.070	23.40	3.27	Cycle

Abbreviature: M, model

Figure 1

Click here to access/download;Figure;Figure 1.tif



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

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

JCRP Submission Confirmation for Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An in-Silico Study

1 mensagem

JCRP <em@editorialmanager.com> 1 de agosto de 2024 às 15:31
Responder a: JCRP <jcrp@smithbucklin.com>
Para: PAULO MULLER <paulo.muller@ufms.br>

Aug 01, 2024

Dear Professor MULLER,

Your submission entitled "Agreement for Different Prediction Equations on Ventilatory Efficiency Calculation: An in-Silico Study" has been received by the JCRP Editorial Office.

Moving forward, you will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

https://www.editorialmanager.com/jcrp/

Your username is: paulo.muller
https://www.editorialmanager.com/jcrp/l.asp?i=259818&l=EU4LFHB7

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal!

Kind Regards,

Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention

Additionally, you may view the Additional Information questions to obtain the copyright information: Additional Information

2. Paulo de Tarso Guerrero Muller

Question: RETAINED RIGHTS: Except for copyright, other proprietary rights related to the Work (e.g., patent or other rights to any process or procedure) shall be retained by the author. To reproduce any text, figures, tables, or illustrations from this Work in future works of their own, the author must obtain written permission from Wolters Kluwer Health, Inc. ("WKH").

ORIGINALITY: Each author warrants that his or her submission to the Work is original, does not infringe upon, violate, or misappropriate any copyright or other intellectual property rights, or any other proprietary right, contract or other right or interest of any third party, and that he or she has full power to enter into this agreement. Neither this Work nor a similar work has been published nor shall be submitted for publication elsewhere while under consideration by this Publication.

AUTHORSHIP RESPONSIBILITY: Each author warrants that he or she has participated sufficiently in the intellectual content, the analysis of data, if applicable, and the writing of the Work to take public responsibility for it. Each has reviewed the final version of the Work, believes it represents valid work, and approves it for publication. Moreover, should the editors of the Publication request the data upon which the work is based, they shall produce it.

PREPRINTS: Upon acceptance of the article for publication, each author warrants that he/she will promptly remove any prior versions of this Work

(normally a preprint) that may have been posted to an electronic server.

DISCLAIMER: Each author warrants that this Work contains no libelous or unlawful statements and does not infringe or violate the publicity or privacy rights of any third party, libel or slander any third party, contain any scandalous, obscene, or negligently prepared information, or infringe or violate any other personal or proprietary right of others. Each author warrants that the Work does not contain any fraudulent, plagiarized or incorrectly attributed material. Each author warrants that all statements contained in the Work purporting to be facts are true, and any formula or instruction contained in the Work will not, if followed accurately, cause any injury, illness, or damage to the user. If excerpts (e.g., text, figures, tables, illustrations, or audio/video files) from copyrighted works are included, a written release will be secured by the author prior to submission, and credit to the original publication will be properly acknowledged. Each author further warrants
that he or she has obtained, prior to submission, written releases from patients whose names or likenesses are submitted as part of the Work. Should the Editor or WKH request copies of such written releases, the author shall provide them in a timely manner.

TRADE COMPLIANCE: Each author warrants that if the author, any of the author's coauthors or any other individual whose content is included in the Work resides in Iran, Cuba, Syria, North Korea, Crimea, the Donetsk People's Republic (DNR) or the Luhansk People's Republic (LNR) regions of the Ukraine, the Work has been prepared in a personal, academic, or research capacity and not as an official representative or otherwise on behalf of the relevant government.

DISCLOSURES/CONFLICT OF INTEREST
Each author must identify any financial interests or affiliations with institutions,
organizations, or companies relevant to the manuscript by completing the
form below. Additionally, any financial associations involving a spouse, partner or children must be disclosed as well.

Note: Some sections below come from the ICMJE Uniform
Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest at http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.pdf (dated July 2010).
Response: I agree

Question: Did you or your institution at any time receive payment or support in kind for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, consulting fee or honorarium, support for travel to meetings for the study or other purposes, fees for participation in review activities such as data monitoring boards, statistical analysis, end point committees, and the like, payment for writing or reviewing the manuscript, provision of writing assistance, medicines, equipment, or administrative support, etc...)?
Response: No

Question: Other: Did you or your institution at any time receive additional payments or support in kind for any aspect of the submitted work?
Response: no

Question: Please indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities. You should report relationships that were present during the 36 months prior to submission including board membership, consultancy, employment, expert testimony, grants/grants pending, payment for lectures including service on speakers bureaus, payment for manuscript preparation, patents (planned, pending or issued), royalties, payment for development
of educational presentations, stock/stock options, travel/accommodations/meeting expenses unrelated to activities listed (for example, if you report a consultancy above there is no need to report travel related to that consultancy), etc.
Response: No

Question: Other (err on the side of full disclosure): Please indicate whether you have any additional financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities. You should report relationships that were present during the 36 months prior to submission.
Response: no

Question: Other Relationships
Are there other relationships or activities that readers could perceive to have influenced, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work?
Response: No other relationships/conditions/circumstances that present potential conflict of interest

Question: AUTHOR'S OWN WORK: In consideration of WKH's publication of the Work, the author hereby transfers, assigns, and otherwise conveys all his/her copyright ownership worldwide, in all languages, and in all forms of media now or hereafter known, including electronic media such as CD-ROM, Internet, and Intranet, to

WKH. If WKH should decide for any reason not to publish the Work, WKH shall give prompt notice of its decision to the corresponding author, this agreement shall terminate, and neither the author nor WKH shall be under any further liability or obligation. Each author grants WKH the rights to use his or her name and biographical data (including professional affiliation) in the Work and in its or the journal's promotion. Notwithstanding the foregoing, this paragraph shall not apply, and any transfer made pursuant to this paragraph shall be null and void if (i) the Work has been accepted by WKH for publication, and (ii) the author chooses to have the Work published by WKH as an open access publication.

WORK MADE FOR HIRE: If this Work or any element thereof has been commissioned by another person or organization, or if it has been written as part of the duties of an employee, an authorized representative of the commissioning organization or employer must also sign this form stating his or her title in the organization.

GOVERNMENT EMPLOYEES: If the Work or a portion of it has been created in the course of any author's employment by the United States Government, check the "Government" box at the end of this form. A work prepared by a government employee as part of his or her official duties is called a "work of the U.S. Government" and is not subject to copyright. If it is not prepared as part of the employee's official duties, it may be subject to copyright.

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/ANIMAL CARE COMMITTEE APPROVAL: Each author warrants that his or her institution has approved the protocol for any investigation involving humans or animals and that all experimentation was conducted in conformity with ethical and humane principles of research.

WARRANTIES: Each author warranty made in this form is for the benefit of WKH and the Editor; each author agrees to defend, indemnify, and hold harmless those parties for any breach of such warranties.
Response: I agree

Question: "Public Access Policy" Funding Disclosure
Please disclose below if you have received funding for research on which your article is based from the US National Institutes of Health (NIH):
YES or NO: Is your article and/or research funded by the NIH?

Response: No

Question: If you have received funding from a source other than NIH, please indicate below.
as follow-up to ""Public Access Policy" Funding Disclosure
Please disclose below if you have received funding for research on which your article is based from the US National Institutes of Health (NIH):
YES or NO: Is your article and/or research funded by the NIH?
"
Response: i didn't receive funding

Question: Please select:
Response: Author's Own Work

Question: Any additional comments?
Response:

Question: DEPOSIT OF MANUSCRIPT AFTER EMBARGO. The journal will permit the author(s) to deposit for display a "final peer-reviewed manuscript" (the final manuscript after peer-review and acceptance for publication but prior to the publisher's copyediting, design, formatting, and other services) 12 months after publication of the final article on the author's personal web site, university's institutional repository or employer's intranet, subject to the following:

* You may only deposit the final peer-reviewed manuscript.

* You may not update the final peer-reviewed manuscript text or replace it with a proof or with the final published version.

* You may not include the final peer-reviewed manuscript or any other version of the article on any commercial site or in any repository owned or operated by any third party. For authors of articles based on research funded by the National Institutes of Health ("NIH") see above for the services that WKH will provide on your behalf to comply with "Public Access Policy" guidelines.

* You may not display the final peer-reviewed manuscript until twelve months after publication of the final article.

*You must attach the following statement to the final peer-reviewed manuscript: "This is a pre-copyedited, author-

produced version of an article accepted for publication in [insert journal title]. The published version of record [insert complete citation information here] is available online at: xxxxxxx [insert URL and DOI of the published article from the Journal website]."

*You shall provide a link to the final published version of record by adding the Digital Object Identifier (DOI) and article URL to the final peer-reviewed manuscript.

Response: I agree

Question: I am the person in question for this submission or otherwise have approval to complete this agreement.
Response: I agree

Question: CME/CE Disclosure

Each author must identify and disclose any financial associations involving a spouse, partner or children by completing the Family Disclosure question below, and whether any off-label uses or
unapproved drugs or devices are discussed in his/her manuscript by completing the Off-Label Use/Unapproved Drugs or Products question below. In the event that the Work is published as a continuing education or continuing medical education article, this information will be provided to the accrediting body and may be included in the published article. When applicable, articles accepted for
publication may need to comply with additional standards related to CME or CE accreditation. Please refer to guidelines for authors for details.
WKH and its affiliates reserve the right to publish the manuscript as a continuing education article.
Response: I agree

Question: Family Disclosure

Do your children or your spouse or partner have financial relationships with entities that have an interest in the content of the submitted work?

Response: No other relationships/conditions/circumstances that present potential conflict of interest

Question: Off-Label Use/Unapproved Drugs or Products

If your manuscript discusses an unlabeled use of a commercial product or device or an investigational use of a product or device not yet approved by the FDA for any
purpose, you must specifically disclose in the manuscript that the product is not labeled for the use under discussion or that the product is still investigational. Please check
the item below that applies to you
Response: I will not discuss unlabeled/investigational uses of any commercial product or device

Question: I confirm that I have reviewed the Instructions for Authors and have formatted my paper according to the requirements outlined on this page.
Response: I confirm

Question: What is the word count of your article (please include this information on the title page of your article)?

Response: 2170 words

Question: Does your submission include the following statement: "All authors have read and approved of the manuscript."
Response: yes.

Question: This manuscript has not been published and is not under consideration elsewhere in whole or any language except as an abstract.
Response: the manuscript hasn't been published

Question: Have you listed your sources of support on the title page?
Response: yes

Question: Do you any financial interest/arrangement or affiliation that would be considered a conflict of interest? If YES, please describe.

Response: no

Question: Social Media Contact Information: Please provide us with your social media account information below.
If your article is accepted for publication, we will tag you in any social media posts released about the article by our social media team.

Twitter Handle:
Facebook Account Name:
Response: Priscilla Caroll Santos

Question: I understand that upon acceptance to JCRP, I will be required to create a central infographic in the form of a drawing or figure (in a PowerPoint or similar format, < 3 sections [left to right], < 12 words/section), which summarizes the entire manuscript or at least the major message of the report. If my manuscript is accepted, I understand that I will be expected to complete this requirement after receipt of full instructions and examples from the JCRP Editorial team.
Response: Yes

Question: I would like my paper to publish open access. [NOTE: Corresponding authors affiliated to an institution with an agreement with Wolters Kluwer that covers open access publishing will not be charged an open access fee. Authors not covered by such agreements may pay the article publication charge (APC) by credit card or request an invoice per their institution's or funders requirements. You will receive a quote, and if you choose not to proceed with open access publication you need take no further action in this regard].
Response: Yes

..

_____
In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: https://www.editorialmanager.com/jcrp/login.asp?a=r). Please contact the publication office if you have any questions.