

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

GERSON GATTASS ORRO DE CAMPOS

**AVALIAÇÃO DE UM NOVO ÍNDICE DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

**CAMPO GRANDE – MS
2024**

GERSON GATTASS ORRO DE CAMPOS

**AVALIAÇÃO DE UM NOVO ÍNDICE DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

Tese apresentada como requisito para defesa de título de Doutorado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller. Linha de pesquisa: Respostas ao Exercício e Saúde Humana.

**CAMPO GRANDE – MS
2024**

GERSON GATTASS ORRO DE CAMPOS

**AVALIAÇÃO DE UM NOVO ÍNDICE DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

Tese apresentada como requisito para defesa de título de Doutorado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller. Linha de pesquisa: Respostas ao Exercício e Saúde Humana.

Banca examinadora	Nota/conceito
Paulo de Tarso Guerrero Müller – Faculdade de Medicina – UFMS	
Danielle Bogo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição – UFMS	
Rondon Tosta Ramalho – Programa de Pós Graduação Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste/UFMS	
Cláudio Carvalho Dalavia – Faculdade de Medicina – UFMS	
Eunice Stella Jardim Cury – Faculdade de Medicina – UEMS	
Suplente	
Débora Teixeira da Cruz – CST em Radiologia/UNIGRAN CAPITAL	

Avaliação final: Aprovado (X) Reprovado ()

DEDICATÓRIA

A Deus, pela vida! Todo louvor e glória!

Aos meus pais, Luiz “*in memoriam*” e

Benedita.

Ao meu amor, Edilza Carneiro da Silva.

Aos meus filhos, Rafael e Sofia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tudo!

Aos meus pais, Luiz “*in memoriam*” e Benedita, pelo amor, exemplos, princípios, perseverança, educação e cultura.

Agradeço à minha esposa Edilza, pelos cuidados, carinho, parceria, paciência, companheirismo e apoio.

Agradeço aos meus filhos, Rafael e Sofia, pela paciência e ausência, peço perdão pelo tempo que não pude estar aos seus lados. São meu legado de amor, aprendizagem e amadurecimento.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller, pela paciência e ensinamentos, sempre com muita dedicação e sabedoria.

Agradeço aos pesquisadores e profissionais que contribuíram diretamente com a realização desta pesquisa: Ana Christina Wanderley Xavier, Gisele Walter Barbosa, Leandro Steinhorst Goelzer, Rodrigo Kock e Tiago Rodrigues Lemos Augusto.

Agradeço à toda a equipe do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo Hospital Universitário, pelo apoio, trabalho diário e dedicação.

Agradeço aos colegas médicos e colaboradores do Ambulatório de Cardiologia pelo auxílio no recrutamento dos pacientes com Insuficiência Cardíaca.

Agradeço aos voluntários que participaram da pesquisa que, de forma espontânea e muito generosa, contribuíram para que este trabalho pudesse se concretizar.

RESUMO

No momento atual, o excesso de ventilação está baseado na relação ventilação minuto/remoção de dióxido de carbono ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$). Nova proposta para eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$) foi desenvolvida e propagada na literatura internacional, e nossa hipótese principal é que quando equiparada a métodos há muito estabelecidos ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto*) para um desempenho aeróbico máximo e submáximo, fornece níveis comparativamente baixos para $\eta\dot{V}_E$ entre insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Indivíduos portadores de DPOC ou ICC foram recrutados e realizaram testes de função pulmonar, ecocardiograma e teste de exercício cardiopulmonar, sendo elegíveis 19 portadores de DPOC e 19 com ICC que completaram a pesquisa. O nível de significância de 5 % foi adotada na análise estatística. Foram realizadas comparações entre valores integrais de $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ e $\eta\dot{V}_E$ para o período total de exercício (100%), e correlações com frações menores (90% e 75% dos valores máximos). Nossos resultados apontaram que os dois grupos possuíam características idênticas para idade (62 ± 6 vs 59 ± 9 anos, $p>0,05$), sexo (10/9 vs 14/5, $p>0,05$), IMC (26 ± 4 vs 27 ± 3 Kg m², $p>0,05$), e $\dot{V}O_2$ pico (72 ± 19 vs 74 ± 20 , %pred, $p>0,05$), respectivamente. O $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* foram significativamente diferentes para DPOC e ICC ($27,2\pm 1,4$ vs $33,1\pm 5,7$ e $5,3\pm 1,9$ vs $1,7\pm 3,6$, $p<0,05$ para ambos), mas os valores médios de $\eta\dot{V}_E$ foram similares entre os grupos ($10,2\pm 3,4$ vs $10,9\pm 2,3\%$, para ambos, $p=0,462$). As correlações entre 100% do período de exercício com as frações de 90% e 75% foram mais fortes para $\eta\dot{V}_E$ ($r>0,850$ para ambos). Concluímos que a nova abordagem para avaliação da eficiência ventilatória é mais apropriada para comparação entre doenças cardiopulmonares, com diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluindo restrições ventilatórias na DPOC.

Descritores: doença pulmonar obstrutiva crônica; eficiência ventilatória; exercício; insuficiência cardíaca crônica.

ABSTRACT

Currently, excess ventilation is based on the minute ventilation/carbon dioxide removal ratio ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$). A new proposal for ventilatory efficiency ($\eta\dot{V}_E$) was developed and propagated in the international literature, and our main hypothesis is that when equated with long-established methods ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ *slope* and $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ *intercept*) for maximal and submaximal aerobic performance, it provides comparatively low levels for $\eta\dot{V}_E$ between chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Individuals with COPD or CHF were recruited and underwent pulmonary function tests, echocardiography and cardiopulmonary exercise testing, 19 patients with COPD and 19 with HF who completed the study being eligible. The significance level adopted in the analysis statistical was 5%. Comparisons were made between integral values of $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ and $\eta\dot{V}_E$ for the total period of exercise (100%), and correlations with smaller fractions (90% and 75% of the maximum values). Our results showed that the two groups had identical characteristics for age (62 ± 6 vs 59 ± 9 years, $p>0.05$), sex (10/9 vs 14/5, $p>0.05$), BMI (26 ± 4 vs 27 ± 3 Kg m², $p>0.05$), and $\dot{V}\text{O}_2$ peak (72 ± 19 vs 74 ± 20 , %pred, $p>0.05$), respectively. The $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ *slope* and $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ *intercept* were significantly different for COPD and CHF (27.2 ± 1.4 vs 33.1 ± 5.7 and 5.3 ± 1.9 vs 1.7 ± 3.6 , $p<0.05$ for both), but the mean values of $\eta\dot{V}_E$ were similar between the groups (10.2 ± 3.4 vs $10.9\pm 2.3\%$, for both, $p=0.462$). The correlations between 100% of the exercise period with the 90% and 75% fractions were strong for $\eta\dot{V}_E$ ($r>0.850$ for both). We concluded that the new approach to assessing ventilatory efficiency is more appropriate for comparing cardiopulmonary diseases with different pathophysiological mechanisms, including ventilatory restrictions in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; ventilatory efficiency; exercise; chronic heart failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do primeiro recrutamento, inclusão, exclusão e amostragem final dos participantes do estudo.....	50
Figura 2 - Figura 2. Gráfico de três eixos (x, y, z), demonstrando um exemplo de cálculo da eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$).....	53
Figura 3 - Passos para o cálculo de maneira prática da $\eta\dot{V}_E$	54
Figura 4 - Diagrama de caixa com a representação dos valores médios e distribuição de percentil 5-95 para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope, \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercepto e $\eta\dot{V}_E$. Comparação DPOC vs ICC.....	64
Figura 5 – Gráficos de dispersão das correlações entre 100% dos dados do período total do exercício para para $\eta\dot{V}_E$ e $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E slope, e os respectivos dados submáximos de 90% e 75% do teste original completo, comparando DPOC (círculos ocres) e ICC (círculos cinzas).....	66
Figura 6 – Gráficos de dispersão representando as correlações entre pico de $\dot{V}O_2$ e \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ slope (A), \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ intercepto (B), $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E slope (C), e $\eta\dot{V}_E$ (D) para DPOC (círculos ocres) e ICC (círculos cinzas).....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da Gravidade da Limitação do Fluxo Aéreo na DPOC (baseado no FEV1 pós-broncodilatador)	28
Tabela 2 - Classificação da ICC conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo	40
Tabela 3 - Dados Clínicos, Comorbidades e Medicamentos. Comparação entre DPOC vs ICC	61
Tabela 4 - Propedêutica complementar. Função Pulmonar, Ecocardiograma TT, Teste de Exercício Incremental (TECP) para variáveis selecionadas. Comparação entre DPOC vs ICC	62
Tabela 5 - Média±DP e intervalo de valores para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ <i>slope</i> , taxa constante de CO2 e eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$) para indivíduos com DPOC vs ICC.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASC	Área de superfície corporal
CAT TM	Teste de Avaliação DPOC (COPD Assessment Test)
CI	Capacidade Inspiratória
CID ₁₀	Código Internacional das Doenças
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
CRQ	Questionário Respiratório Crônico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EDRF	Fator relaxante derivado do endotélio
ESC	Sociedade Européia de Cardiologia
ET	Endotelina
FAD	Flavina Adenina Dinucleotídeo
FC	Frequência cardíaca
H ⁺	Ions hidrogênio
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
H ₂ CO ₃	Ácido carbônico
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
mMRC	Questionário do Conselho Britânico de Pesquisa Médica Modificado
mrpm	movimentos respiratórios por minuto
MVV	Ventilação voluntária máxima
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NO	Óxido nítrico
$\eta\dot{V}_E$	Eficiência ventilatória
O ₂	Oxigênio

${}^1\text{O}_2$	(singlet oxigênio) Oxigênio molecular excitado que reage com moléculas biológicas causando danos oxidativos
ONOO^-	Peróxinitrito
PA	Pressão arterial
PaCO_2	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PaO_2	Pressão parcial arterial de oxigênio
PCO_2	Pressão parcial venosa de dióxido de carbono
PETCO_2	Pressão parcial expirada de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico capaz de especificar uma solução aquosa como ácida, neutra ou básica
PN	Peptídeo natriurético
PO_2	Pressão parcial venosa de oxigênio
ROS	Espécimes reativas de oxigênio
RVP	Resistência vascular periférica
SAVP	Sistema Arginina-Vasopressina
SGRQ	Questionário Respiratório de São George
SNS	Sistema nervoso autônomo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
$\text{TNF}\alpha$	Fator de necrose tumoral α
$\dot{V}\text{CO}_2$	Taxa de CO_2 exalada dos pulmões em L/minuto
$\dot{V}\text{CO}_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope}$	Taxa constante de CO_2
\dot{V}_E	Ventilação minuto
$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2 \text{ intercepto}$	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono, interceptação com a ordenada (\dot{V}_E - eixo Y)
$\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2 \text{ nadir}$	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono, nadir
$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2 \text{ slope}$	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono, inclinação da curva
$\dot{V}\text{O}_2$	Consumo de Oxigênio
*	Multiplicação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Ajustes ventilatórios no exercício (fisiologia)	15
2.1.1	Ventilação pulmonar, volumes e fluxos no exercício	15
2.1.1.1	Ventilação pulmonar	15
2.1.1.2	Volumes e fluxos no exercício	15
2.1.2	Hiperpneia do exercício. Mecanismos e origem	17
2.1.3	Regulação central e periférica da ventilação.....	18
2.1.4	Controle metabólico da ventilação	21
2.1.4.1	Controle químico	21
2.1.4.2	Controle mecânico.	24
2.2	Ajustes ventilatórios da DPOC.....	25
2.2.1	DPOC.....	25
2.2.1.1	Conceito e epidemiologia.....	25
2.2.1.2	Fatores etiológicos e patogenia na DPOC.....	26
2.2.1.3	Fisiopatologia da DPOC e apresentação clínica.....	27
2.2.1.4	Classificação da gravidade da DPOC	28
2.2.1.5	Exacerbações na DPOC.....	29
2.2.2	Ventilação no exercício na DPOC	30
2.3	Ajustes ventilatórios na ICC.....	31
2.3.1	ICC	31
2.3.1.1	Conceito e epidemiologia da ICC	31
2.3.1.2	Fatores etiologicos e patogenia da ICC.....	32
2.3.1.3	Fisiopatologia da ICC.....	33
2.3.1.4	Classificação da gravidade na ICC	39
2.3.1.5	Decompensações na ICC	41

2.3.2	Ventilação no exercício na ICC.	41
2.4	Eficiência ventilatória.....	43
2.4.1	Definição e importância da eficiência ventilatória.....	43
2.4.2	Índices atuais utilizados.....	43
2.4.3	Comparação entre DPOC e ICC para eficiência ventilatória.....	44
3	OBJETIVOS	47
3.1	Objetivo geral.....	47
3.2	Objetivos específicos.....	47
4	METODOLOGIA.....	48
4.1	Tipo de estudo e local.....	48
4.2	Participantes da pesquisa.....	48
4.2.1	Critérios de inclusão	49
4.2.2	Critérios de exclusão.....	49
4.3	A nova proposta	50
5	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	55
5.1	Testes de função pulmonar	55
5.1.1	Espirometria.....	55
5.1.2	Capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLco)	56
5.2	Ecocardiograma transtorácico	57
5.3	Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)	58
6	TAMANHO DA AMOSTRA, ANÁLISE DE DADOS E ESTATÍSTICA	59
7	RESULTADOS	61
7.1	Características gerais	61
7.2	Eficiência ventilatória no desempenho máximo.....	63
7.3	Eficiência ventilatória no desempenho submáximo.....	65
7.4	Eficiência ventilatória e $\dot{V}O_2$ <i>pico</i>	67
8	DISCUSSÃO	69
8.1	Determinantes da ineficiência ventilatória em ICC e DPOC.....	69

8.2	Ineficiência ventilatória para ICC e DPOC no desempenho máximo.....	70
8.3	Ineficiência ventilatória submáxima e $\dot{V}O_2$ <i>pico</i>	70
8.4	Pontos fortes, limitações do estudo e implicações clínicas.....	71
9	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
	ANEXO A – Parecer substanciado do CEP	94
	ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE	96
	APÊNDICE A – Artigo aceito ABC Cardiol.....	99
	APÊNDICE B – Artigo publicado no periódico <i>Respiratory Physiology & Neurobiology</i>	101

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e a Insuficiência Cardíaca (IC) são doenças muito prevalentes e possuem sintomatologias semelhantes e muitas vezes superponíveis, inclusive aumento do peptídeo natriurético (ESC, 2021), o que muitas vezes causa confusão diagnóstica quanto à causa atual dos sintomas, seja dispneia aos esforços ou até mesmo ao repouso, intolerância ao exercício, fraqueza muscular e fadiga (HAWKINS, VIRANI, CECONI, 2013; SMITH *et al.*, 2018), necessitando de parâmetros não invasivos discriminadores que possam distinguir estrategicamente uma patologia da outra, para se otimizar o tratamento mais apropriado, e acompanhamento da abordagem terapêutica escolhida.

Em avaliação ao repouso, na qual são utilizados a Espirometria e Ecocardiograma, apesar de fazerem parte da propedêutica complementar, nem sempre conseguem discriminar padrões de prejuízos funcionais que identifiquem como causa predominante, distúrbios cardiovasculares ou pulmonares, e neste propósito, o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) possui indicação diagnóstica de vital importância (PHILLIPS; COLLINS; STICKLAND, 2020).

A procura exaustiva de parâmetros ou índices de diagnóstico diferenciadores da DPOC e IC tem demandado numerosas pesquisas com descoberta de vários índices que poderiam discernir uma patologia da outra, mas com restrições. Diante das limitações, Muller e Saraiva (2021) propuseram um novo conceito de eficiência ventilatória ($\eta\check{V}E, \%$), uma equação matemática extraída do TECP, que não sofreria influências dos múltiplos mecanismos fisiopatológicos que interferem nos cálculos das variáveis utilizadas atualmente para inferir eficiência ventilatória. O propósito deste projeto foi aplicar este novo índice em pacientes com DPOC e ICC isolados, e comparar com outros índices descritos na literatura internacional e nacional.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Ajustes ventilatórios no exercício (fisiologia)

2.1.1 Ventilação pulmonar, volumes e fluxos no exercício

2.1.1.1 Ventilação pulmonar

Ventilação pulmonar é conceituada como a renovação de ar contido nas vias aéreas condutoras e nos alvéolos durante a inspiração e expiração, possibilitando assim a entrada de ar proveniente do meio ambiente rico em O₂, e a saída de ar dos alvéolos, carregado de CO₂. Os pulmões expandem e contraem conforme as mudanças volumétricas da caixa torácica, e o volume de ar que penetra nos pulmões depende da pressão no espaço pleural e da complacência, propriedade elástica que relaciona duas variáveis, volume e pressão (PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

O principal local de resistência ao fluxo de ar nos pulmões é no interior dos brônquios de tamanhos médios (segunda a quinta gerações), mas existem muitas doenças que podem causar aumento na resistência das vias respiratórias, provocando broncoconstrição, hipertrofia (bronquite crônica-DPOC), processos inflamatórios ou processos infiltrativos (sarcoidose).

A ventilação e a perfusão não são distribuídas de modo homogêneo, variando conforme a necessidade e efeito da gravidade, sendo a relação ventilação/perfusão mais elevada nos ápices e mais baixas nas bases (PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

2.1.1.2 Volumes e fluxos no exercício

Os pulmões recebem cerca de 6 litros de volume de ar por minuto [Ventilação minuto (\dot{V}_E)= Volume corrente (V_T = 450-600 ml/ciclo respiratório) * Frequência respiratória (FR ~12 mrpm em adulto em repouso)], sendo que cerca de 33% ficam nas vias aéreas condutoras, constituindo o espaço morto. O restante, 4 litros de ar alveolar acompanhados de 5 litros de sangue em cada minuto, em uma pessoa em repouso (relação global de 0,8 entre ventilação e perfusão), podendo atingir em um exercício máximo cifras tão altas como 100 litros de ar e 25 litros de sangue por minuto (relação ventilação/perfusão 4,0 – 5,0), garantindo a manutenção da oxigenação adequada aos tecidos envolvidos e remoção de produtos tóxicos do metabolismo (BEVILACQUA *et al.*, 1989a).

Partindo do repouso até o exercício leve a moderado, ocorre aumento súbito da ventilação com a primeira respiração, devido principalmente ao aumento do V_T finalizando próximo dos 20 segundos, conhecida como fase I (aumento rápido e curto plateau), resultante da combinação de aspecto psicológico de antecipação do exercício, frequência de movimentos dos membros, comando neural excitado pela córtex cerebral ou hipotálamo, reflexos periféricos gerados pela ativação dos mecanorreceptores e barorreceptores, além de ser influenciada pela potência do exercício, idade e postura (LOPES; BRITTO; PARREIRA, 2005). Nessa fase, o aumento do \dot{V}_E é diretamente proporcional ao V_T , não se notando mudanças significativas da FR, no Tempo Inspiratório (T_i), Tempo Expiratório (T_e) e nem no Tempo Total do Ciclo Respiratório (T_{tot}) (MATSUO *et al.*, 2003; LOPES; BRITTO; PARREIRA, 2005), e enquanto não houver mudanças nas pressões parciais dos gases no sangue venoso, as alterações na \dot{V}_E são diretamente proporcionais aos ajustes no fluxo sanguíneo pulmonar (Q ; perfusão) (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984).

Na sequência (fase II) se segue adição complementar exponencial mais lenta na \dot{V}_E com pequeno aumento da FR até alcançar o estado de equilíbrio (steady state), promovendo adequada ventilação com insignificante trabalho dos músculos respiratórios. Nesta fase, nota-se dissociação nas cinéticas das pressões de gases no sangue venoso, com um aumento exponencial do $\dot{V}O_2$ até seu estado de equilíbrio, durando cerca de 30 – 40 segundos, e a $\dot{V}CO_2$ com um tempo notadamente maior de 50 – 60 segundos, refletindo mais provavelmente as reservas de gases intermediários do que as desigualdades entre as taxas de consumo muscular de O_2 e a produção de CO_2 (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984), fornecendo sinalizações fundamentais metabólico-ventilatórias durante os exercícios para os ajustes da \dot{V}_E , e, neste período sub-limiar anaeróbico, a \dot{V}_E aumenta na mesma proporção que a $\dot{V}CO_2$. Com a continuidade do exercício, a hipoxemia aparece (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984).

Com a progressão de carga para exercícios de intensidade moderada e intensa, devido à carga de trabalho e ao $\dot{V}O_2$ (1º limiar ventilatório ou limiar anaeróbico), o V_T e a FR possuem contribuição primordial no incremento da \dot{V}_E , enquanto em intensidades altas de carga a contribuição da FR torna-se muito mais importante em contrapartida ao plateau do V_T (fase III) (LIND, 1984; PAEK; McCOOL, 1992; MATSUO *et al.*, 2003; LOPES; BRITTO; PARREIRA, 2005). O V_T aumenta especialmente pelo acréscimo no volume inspiratório final, enquanto o incremento na FR se deve primordialmente ao menor T_e . (LIND, 1984; PAEK; McCOOL, 1992). Vale ressaltar que no primeiro aumento de carga de trabalho acima do 1º limiar

anaeróbico, nota-se ajustes da \dot{V}_E mais rápidos do que a $\dot{V}CO_2$ em resposta à acidose metabólica do exercício, reduzindo a $PaCO_2$ (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984).

Em relação ao espaço morto, do repouso até o esforço máximo há uma redução progressiva normal do espaço morto fisiológico, alcançando valor inferior a 20% no esforço máximo, devido a um aumento gradual do V_T na primeira metade do teste de exercício progressivo até cerca de 60% da capacidade vital (exercício leve a moderado) aliado ao singelo aumento do espaço morto anatômico com o aumento do volume inspiratório final induzido pelo exercício, e acompanhado da leve discordância/heterogeneidade entre \dot{V}_A/Q (\dot{V}_A = ventilação alveolar; Q =perfusão) e ao aumento da diferença alvéolo-capilar de O_2 em maiores níveis tolerados de exercícios (ROBERTSON, 2015).

O aumento do espaço morto fisiológico (V_D/V_T) durante o esforço pode representar importantes alterações no quociente \dot{V}_E/Q , merecendo olhar cuidadoso nesses casos (STEIN, 2006).

O espaço morto fisiológico foi descrito em 1938 pela equação de Bohr, modificada por Enghoff, representando a soma do espaço morto anatômico e o espaço morto alveolar, no qual o componente espaço morto alveolar, é a diferença entre o espaço morto fisiológico e o espaço morto anatômico (ENGHOFF, 1938; WEST, 2000), tal qual a fórmula:

$$V_D / V_T = (PaCO_2 - P_ECO_2) / PaCO_2$$

Em que V_D é o espaço morto respiratório, V_T é o volume da respiração exalada, $PaCO_2$ é a pressão arterial do CO_2 e o P_ECO_2 é a pressão de CO_2 exalada mista. A medida do espaço morto fisiológico tem provado ser útil como marcador clínico de prognóstico nas síndromes de insuficiência respiratória aguda e insuficiência cardíaca grave.

2.1.2 Hiperpneia do exercício. Mecanismos e origem

Hiperpneia do exercício é a respiração anormalmente rápida e profunda que ocorre durante o exercício e que resulta na hiperventilação pulmonar, e é proporcional ao aumento da taxa metabólica ($\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}O_2$), que mantém a isocapnia (BRUCE; JOLLEY; WHITE, 2019; WARD, 2019). Ocorre na fase III, exercício submáximo, em que as necessidades de O_2 , superando o aporte, proporcionam um aumento tanto na FR quanto na amplitude da respiração, sendo essa última a que mais aumenta, e o estado de equilíbrio da ventilação é alcançado (SANDOVAL, 2005). Em exercícios de altas intensidades, acima do limiar anaeróbico, em que o estado de equilíbrio ventilatório não é auferido, a ventilação continuará aumentando até a interrupção do esforço ou exaustão (BRUCE; JOLLEY; WHITE, 2019).

A performance ventilatória no exercício requer a integração de sistemas sensoriais, metabólicos, cardiovascular e ventilatório com objetivo principal de manter níveis adequados de pH arterial, PaCO₂ e PaO₂ até intensidades moderadas de exercício (WARD, 2000), e apesar do(s) mecanismo(s) exato(s) da hiperpneia do exercício ainda permanecer(em) desconhecido(s), redes neurais e mecanismos de *feedback* participam desse processo (KAMINSKY, 2011).

Essa hiperpneia que causa aumento da ventilação pulmonar proporcionalmente maior que o $\dot{V}CO_2$ e diminui a PaCO₂ é uma combinação das propriedades mecânicas do sistema respiratório e os reflexos neurais, e pode ser explicada por: 1) aumento do comando da rede neural central (núcleos supra pontinos) e dos quimiorreceptores centrais: tronco cerebral – núcleo retro trapezóide, cerebelo e hipotálamo)(NATTIE; LI, 2012; PATERSON, 2014), com mais unidades motoras recrutadas para manter a força muscular à medida que a fadiga se desenvolve, modulado por circuito de retroalimentação pelos metaborreceptores e mecanorreceptores dos músculos respiratórios (KAMINSKY, 2011; LOPES; BRITTO; PARREIRA, 2005; SHEEL; TAYLOR; KATAYAMA, 2020); 2) acidose metabólica (acúmulo de ácido láctico e íons H⁺ no plasma) e calor produzidos pelo trabalho muscular, estimulando os quimiorreceptores periféricos, especialmente presentes nos corpos carotídeos (KAMINSKY, 2011; WARD, 2019; BRUCE; JOLLEY; WHITE, 2019); 3) aumento da demanda metabólica causa exacerbação do sistema nervoso simpático com liberação das catecolaminas que modulam a redistribuição de uma grande fatia do débito cardíaco para os músculos respiratórios, com o objetivo principal de sustentar a hiperventilação nos exercícios de alta intensidade (KAMINSKY, 2011; BRUCE; JOLLEY; WHITE, 2019; SHEEL; TAYLOR; KATAYAMA, 2020).

O ponto de ajuste na regulação da PaCO₂ no controle respiratório é a PCO₂ que modulará a magnitude da hiperpneia do exercício. Quanto menor o ponto de ajuste da PCO₂, maior é a necessidade ventilatória para a regulação da PaCO₂; quanto maior o ponto de ajuste da PCO₂, menor será a ventilação pulmonar (\dot{V}_E) necessária para promover a mesma depuração do CO₂ (KAMINSKY, 2011). Seguindo o mesmo raciocínio matemático, dependendo do nível de $\dot{V}CO_2$ alcançado em altas cargas de exercício, há relativa facilidade de reduzir a PaCO₂ para fornecer compensação respiratória à acidose metabólica (BRUCE; JOLLEY; WHITE, 2019).

2.1.3 Regulação central e periférica da ventilação

O controle neural da ventilação acontece por meio de um complexo sistema de sinalização dos sensores (quimiorreceptores) centrais e periféricos, chamado de Quimiorreflexo. Os quimiorreceptores periféricos situados nos seios carotídeos são sensíveis a variações na PO_2 , PCO_2 e pH do sangue arterial (GUYENET, 2006; PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

Os quimiorreceptores são importantes para a manutenção da oferta de oxigênio aos tecidos, atuando primariamente na ventilação e com pouca ação no sistema cardiovascular em situações fisiológicas normais, porém, desencadeando respostas cardiovasculares particularmente pelo sistema nervoso simpático (vasoconstrição arterial, aumento da PA e FC) em situações patológicas como hipotensão arterial hemorrágica e/ou hipóxia, em que ocorre queda na PO_2 (resposta mais acentuada se < 60 mmHg), aumentos na PCO_2 e na concentração de H^+ (queda no pH arterial), visando a preservação de órgãos nobres, cérebro, coração e rins (GUYENET, 2006; GUYTON; HALL, 2011; IRIGOYEN; LACCHINI; DE ANGELIS; MICHELINI, 2003; MICHELINI, 2008).

Esse estímulo sensorial ventilatório se completa com os quimiorreceptores centrais situados no interior do tronco cerebral, intermediando a resposta ventilatória às elevações na PCO_2 potencializadas pela queda no pH do cérebro, mesmo que a barreira hematoencefálica não permita passagem de íons H^+ (BERGER; MITCHELL; SEVERINGHAUS, 1977a, 1977b, 1977c). O fato é que o CO_2 , possuindo livre trânsito pela barreira hematoencefálica, é hidratado formando ácido carbônico (H_2CO_3) e por ser uma molécula instável, ioniza e acidifica o cérebro (BERGER; MITCHELL; SEVERINGHAUS, 1977a, 1977b, 1977c; PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

A regulação da ventilação envolve a modulação dos músculos estriados respiratórios, especialmente o diafragma, mas também os intercostais e a parede abdominal, que alteram a pressão pleural, por meio dos sistemas nervoso autônomo e controle voluntário (córtex cerebral – impulsos para neurônio motor do trato córtico-espinhal), além da ritmicidade, que é originada no tronco cerebral (neurônios no complexo pré-Bötzinger) e exerce controle automático em vários grupos de neurônios interconectados na medula (cervical e torácica) (PRENDERGAST; RUOSS, 2007), sendo eles inspiratórios ou expiratórios, deflagrados em qualquer momento do ciclo respiratório.

As respostas efectoras, por meio da sinalização eferente pelos nervos frênicos no diafragma e nervos espinhais para as musculaturas intercostais e da parede abdominal, proporcionando na musculatura contração e relaxamento rítmico durante o ciclo respiratório (neurônio motor da musculatura expiratória é inibida no momento que o neurônio motor

inspiratório está deflagrando), integrando assim a respiração espontânea inconsciente. Utiliza-se o controle voluntário da respiração quando, por exemplo, estamos alimentando, falando, cantando, nadando, quando exercemos controle sobre a respiração automática (BERGER; MITCHELL; SEVERINGHAUS, 1977a, 1977b, 1977c; PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

Existem outros sensores ou mecanismos que possuem participação sinérgica aos controles mencionados anteriormente:

1) Receptores pulmonares elásticos (de adaptação lenta) presentes na musculatura lisa e mucosa respiratória que deflagram via nervo vago quando do estiramento do tecido pulmonar (hiperinsuflação) (ANTHONY; THIBODEAU, 1983);

2) Reflexo de Hering-Breuer auxilia na regulação respiratória, particularmente na profundidade e ritmicidade. Receptores envolvidos presentes nas pequenas vias aéreas e as vias aferentes ligadas ao nervo vago. Quando pulmões expandidos suficientemente, pressorreceptores (barorreceptores) pulmonares ativados enviam estímulos inibitórios ao centro respiratório, detendo os neurônios inspiratórios, resultando em relaxamento dos músculos inspiratórios e ocorrendo a expiração (Reflexo expiratório de Hering-Breuer); em expiração máxima inibem-se os pressorreceptores pulmonares, não existindo os impulsos aferentes vagais e os neurônios inspiratórios estão livres para descarregar, permitindo que comece novamente a inspiração (Reflexo inspiratório de Hering-Breuer) (ANTHONY; THIBODEAU, 1983);

3) Receptores de fibra C ou receptores J, situados justacapilar no interstício e paredes alveolares, representam 80% das fibras C amielínicas do vago que quando estimulados por substâncias químicas irritantes ou estímulos mecânicos (distorção do interstício pulmonar), em decorrência de patologias como fibrose pulmonar, embolia pulmonar, pneumonia ou edema intersticial, promovem fechamento laríngeo e apneia, seguidos de taquipneia e, muitas vezes, com aumento do esforço ventilatório (ANTHONY; THIBODEAU, 1983; BARBARA *et al*, 1995);

4) Controle da pressão arterial pelos barorreceptores. Aumentos bruscos da pressão arterial ativam os barorreceptores aórticos e carotídeos produzindo de maneira reflexa a redução da frequência respiratória; ao contrário, redução aguda da pressão arterial promove aumento reflexo na frequência respiratória e na profundidade da respiração (ANTHONY; THIBODEAU, 1983);

5) Proprioreceptores das articulações, músculos e tendões, estimulados pela movimentação musculoesquelética durante o exercício, promovem aumento da respiração, reduzindo de modo significativo com o término da atividade física (PRENDERGAST; RUOSS, 2007);

6) Receptores da caixa torácica situados nos fusos musculares e no aparelho de Golgi dos tendões do diafragma e músculos intercostais, e nas cápsulas articulares, cujo principal objetivo é informar os controladores centrais se o trabalho respiratório está sendo apropriado ou não, e coordena a respiração com a postura e fonação (PRENDERGAST; RUOSS, 2007);

7) Fatores diversos como temperatura do sangue e ativação de receptores térmicos da pele, e receptores da dor, superficiais ou profundos, podem promover alterações na respiração: dor súbita produz apneia reflexa; dor crônica promove aumento na frequência respiratória e profundidade das respirações; crioestimulação repentina da pele promovem apneia transitória; distensão do esfíncter anal desencadeia impulsos aferentes produzindo de maneira reflexa aumento da frequência respiratória e profundidade das respirações; estimulação da laringe, faringe ou brônquio principal pelo toque, hiperinsuflação ou por substâncias químicas (histamina, prostaglandinas) ou irritantes (amônia, antígenos inalados) estimula receptores mielínicos (de adaptação rápida), situados entre as células do epitélio das vias respiratórias, o que desencadeia constrição das vias aéreas, apneia reflexa e reflexo de tosse como fator de proteção, como acontece no afogamento ou sufocação/engasgo, evitando aspiração de líquidos e/ou alimentos, seguido de um padrão respiratório de taquipneia (ANTHONY; THIBODEAU, 1983; BARBARA *et al*, 1995; BERGER; MITCHELL; SEVERINGHAUS, 1977a, 1977b, 1977c; PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

É possível perceber que no sistema respiratório existem sensores e circuitos de ajustes muito complexos, diversificados, multiparamétricos, multifacetados, multiflexíveis e complementares que são afetados pelas propriedades mecânicas do coração, circulação, pulmões e das vias aéreas.

2.1.4 Controle metabólico da ventilação

O controle metabólico da ventilação, automático, independente da vontade, é de responsabilidade dos Centros Respiratórios situados no tronco cerebral, e pode ser subdividido em controle químico e mecânico.

2.1.4.1 Controle químico

Dependente dos quimiorreceptores centrais e periféricos, tem como objetivos principais a manutenção da homeostasia do O₂, CO₂ e pH do sangue e do líquido cefalorraquidiano, e que, por meio de um circuito de retroalimentação (*feedback*), proporciona modificações ventilatórias

para essas finalidades (BARBARA *et al*, 1995). Modificações na ventilação pulmonar causadas por níveis de CO₂ são de responsabilidade dos quimiorreceptores centrais em 70-80%, sendo os acréscimos ventilatórios incumbidos pelos quimiorreceptores periféricos. A ventilação alveolar (V_A) é modulada de modo a manter constante a PaCO₂ (FOLGERING, 1988).

O O₂ e o CO₂ cruzam a barreira hematogásica por difusão simples obedecendo à Lei de Fick (o volume de gás intercambiado através da membrana por unidade de tempo é diretamente proporcional à superfície de troca e a diferença das pressões parciais de ambos os lados (P1-P2) são inversamente proporcionais à espessura da barreira (WEST, 1982; PRENDERGAST; RUOSS, 2007). Devido à solubilidade 24 vezes maior do CO₂ em solução fisiológica em temperatura corporal normal (~37°C), quando comparada a de O₂, e seu peso molecular ser um pouco maior (CO₂ PM=44, O₂ PM=32), calcula-se que a difusão do CO₂ através de uma membrana seja cerca de 20 vezes maior do que a de O₂ (WEST, 1982). O que limita a quantidade de transferência de CO₂ é a propriedade de difusão alterada na barreira hematogásica (espessamento da membrana) (WEST, 1982).

O tempo aproximado para troca gasosa (CO₂) por meio da barreira hematogásica é de cerca de 0,75 segundos ao repouso (tempo aproximado que o eritrócito permanece no capilar alveolar), e durante exercício máximo pode ser reduzido a 1/3, apesar do aumento importante do fluxo sanguíneo capilar pulmonar (WEST, 1982).

Estima-se que os capilares pulmonares contêm cerca de 60 ml de sangue por m² de superfície corporal. O O₂ transferido para o eritrócito se liga fortemente à hemoglobina (1 grama de hemoglobina se une a 1,34 ml de O₂) (ANTHONY; THIBODEAU, 1983), proporcionando o fornecimento à cadeia respiratória celular, que tem como componente fundamental de respiração celular a mitocôndria, na qual acontece múltiplas etapas bioquímicas: transporte ativo de íons H⁺ e/ou elétrons por sistemas de coenzimas (Flavina Adenina Dinucleotídeo - FAD, Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo- NAD, Citocromos (A, A3, B, C, C1...), Coenzima Q,...) (BEVILACQUA *et al*, 1989a); finalizando com a combinação de H⁺ com O₂ transferido, formando H₂O, gerando em várias etapas ATP para todas as reações celulares e armazenando energia (BEVILACQUA *et al*, 1989a).

O CO₂, produto final do metabolismo da glicose e outras substâncias (ciclo do ácido cítrico de catabolismo), por serem prejudiciais à célula, além de ser transportado para ser eliminado pelas vias aéreas, necessita ser tamponado dentro da célula, combinando com a H₂O, formando ácido carbônico (H₂CO₃), reação acelerada pela anidrase carbônica abundante nos eritrócitos. O H₂CO₃, por ser altamente instável, se ioniza (H⁺ + HCO₃⁻), e o HCO₃⁻ formado

se difunde do interior do eritrócito para o plasma em troca pelo cloreto (Cl^-) (BEVILACQUA *et al.*, 1989a).

Apesar do O_2 ser o gás imprescindível para a sobrevivência celular, o CO_2 sofre uma vigilância mais de perto, pois variações insignificantes na PCO_2 podem resultar em marcados efeitos no pH sistêmico, com desfechos deletérios nas reações enzimáticas do corpo, causando inclusive manifestações cerebrais (NEDER, NERY, 2002). Todos esses mecanismos são essenciais para manutenção do pH sanguíneo e funcionamento adequado, equilibrado e estável de todas as reações enzimáticas intracelulares (ANTHONY; THIBODEAU, 1983; BEVILACQUA *et al.*, 1989b; NEDER, NERY, 2002).

Modificações na ventilação proporcionam mudanças equivalentes nas trocas gasosas pulmonares afetando a homeostase ácido-base e os gases arteriais. Ao repouso, concentrações de CO_2 medidas dentro de uma única exalação (expiração) aumentam discretamente como resultado da liberação de CO_2 venoso misturado e o gás fresco no alvéolo derivado da inspiração intermitente (ROBERTSON, 2015; NEGRÃO, 1988).

Considerando exercícios até o limiar anaeróbico (exercícios moderados), o pH arterial (pHa) será mantido no seu valor controle, enquanto a PaCO_2 permanece próximo aos valores basais (levemente abaixo) e é modulada pelas alterações na V_A em harmonia com a taxa de intercâmbio de CO_2 nos pulmões ($\dot{V}\text{CO}_2$), considerando que nesses exercícios (leves até moderados) temos aumento do fluxo sanguíneo nos pulmões reduzindo a razão \dot{V}_A/Q .

Nos exercícios máximos (intensos), nos quais a razão \dot{V}_A/Q está mantida ou aumentada, a diferença entre a pressão parcial alveolar de oxigênio (P_{AO_2}) e PaO_2 aumenta e a concentração venosa de O_2 reduz acentuadamente, a tensão venosa mista de CO_2 (PCO_2) pode superar 60 mmHg, concentrações de CO_2 exalado aumenta significativamente em cada movimento expiratório, apesar das concentrações médias de CO_2 alveolar na expiração estarem próximas aos valores arteriais e os valores correntes finais serem significativamente maiores do que os valores alveolares médios (ROBERTSON, 2015; NEGRÃO, 1988; WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984), e os valores correntes finais da PCO_2 superando a PaCO_2 em 4-6 mmHg (JONES; ROBERTSON; KANE, 1979).

O esperado é a redução da PaCO_2 durante o exercício máximo tolerável, pela hiperventilação ocorrida no limiar anaeróbico resultado do aumento da PCO_2 e queda do pH.

O comportamento do $\dot{V}\text{O}_2$ durante o exercício incremental aumenta de modo diretamente proporcional à potência exercida até um determinado ponto em que se estabiliza ($\dot{V}\text{O}_2$ máximo) (NEDER; NERY, 2002).

Além do metabolismo dos gases, o exercício físico necessita inexoravelmente de combustível energético para contração muscular, que provém principalmente dos complexos fosfatos de alta energia (~P) a partir da adenosina trifosfato (ATP), e por conta do pequeno porte dos depósitos, há necessidade de serem refeitas continuamente, e, por cerca de 20-30 segundos, podem ser provenientes também da fragmentação do depósito de fosfato muscular (fosfocreatina) (NEDER; NERY, 2002).

Com a continuidade do exercício, podem ser produzida por fosforilação oxidativa (metabolismo aeróbico), com grande potencial para atividade física duradoura, porém com regulação demorada e/ou por metabolismo anaeróbico (glicólise anaeróbica) que fornece energia de modo imediato, às custas de maior gasto de glicose e produção de ácido láctico (NEDER; NERY, 2002; FROELICHER *et al.*, 1998), contribuindo para a fadiga por inibir enzimas da glicólise e pelo aumento da ventilação pulmonar, além de importante fonte de energia para os músculos não formadores de lactato, além de ser fonte precursora do glicogênio hepático no exercício (BROOKS, 1986; FROELICHER *et al.*, 1998).

Os principais combustíveis são os carboidratos (glicogênio e glicose) e os ácidos graxos livres. Ao repouso, o suprimento de energia é derivado igualmente dos carboidratos e ácidos graxos livres; em exercícios de baixa intensidade, os ácidos graxos livres passam a ter uma contribuição maior, e com a continuidade do exercício os carboidratos passam a ser o substrato predominante e, quase exclusivo, no exercício máximo (FROELICHER *et al.*, 1998).

Outros fatores podem também influenciar no aumento da ventilação durante o exercício progressivo e intenso: aumento do potássio sérico (PATERSON, 1992), elevação da temperatura corporal (metabolismo aumentado, e para manter a temperatura estável (~ 37°C), utilização de mecanismos neurais (termorreceptores da pele, termorreceptores no hipotálamo anterior, sinaliza respostas adequadas para dissipação ou produção de calor promovendo a redistribuição arteriovenosa do sangue) e cardiovasculares (DAMATTO; CEZAR; SANTOS, 2019).

2.1.4.2 Controle mecânico

O controle mecânico da ventilação envolve múltiplos mecanismos de sinalização de vários tipos de mecanorreceptores relacionados ao estiramento por insuflação pulmonar (aumento da pressão intrabronquica), irritação química (noxas, amônia, partículas inaladas) e mecânica (aumento do fluxo aéreo e insuflação pulmonar), distorção do interstício pulmonar (receptores J), receptores da parede torácica e proprioceptores moduladores das descargas

nervosas para os músculos respiratórios (BARBARA *et al.*, 1995), já mencionados no item 2.1.3, “Regulação central e periférica da ventilação”, como outros sensores e mecanismos sinérgicos.

Além dos mecanismos mencionados, têm sido descritos receptores metabotrópicos dos músculos, estimulados por meio de uma via de sinalização dependente da ativação de diversas moléculas dentro da célula, envolvendo frequentemente uma via de segundos mensageiros, e por isso sendo muito mais lenta que a sinalização por canais iônicos ativados por ligantes (receptores ionotrópicos) (BLAUSTEIN; KAO; MATTESON, 2012).

Esses receptores podem ter efeitos excitatórios ou inibitórios, disparando uma via de sinalização que indiretamente pode abrir ou fechar canais iônicos ou promover algum outro efeito (BLAUSTEIN; KAO; MATTESON, 2012; DEUTCH, 2013; NICHOLLS *et al.*, 2001). Substâncias que sensibilizam os receptores metabotrópicos: Glutamato, GABA, Dopamina, Norepinefrina, Epinefrina, Histamina, Adenosina, ATP, Acetilcolina, Hormônios Peptídeos (secretina, glucagon, calcitonina) e muitos Neuropeptídeos, purinas, prostanóides, canabinóides, etc. (BLAUSTEIN; KAO; MATTESON, 2012; DEUTCH, 2013).

2.2 Ajustes ventilatórios da DPOC

2.2.1 DPOC

2.2.1.1 Conceito e epidemiologia

Globalmente, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a maior causa de significativa morbidade e mortalidade, sendo atualmente a terceira causa de morte nos Estados Unidos (BALKISSOON *et al.*, 2011) e no mundo (MURRAY; LOPEZ, 1997; MURRAY *et al.*, 2007; LOPEZ *et al.*, 2006). No Brasil ocupa o quinto lugar dentre as principais causas de morte, e o número de óbitos referente a ela vem crescendo nos últimos vinte anos tanto para homens quanto para mulheres (DATASUS, 2009).

A DPOC é uma doença pulmonar grave, prevenível e tratável, caracterizada por obstrução crônica das vias respiratórias, causando limitação do fluxo aéreo, que é parcialmente reversível (SBPT/2002) ou até mesmo ausente quando realizamos os testes de bronco-dilatação, podendo ter associação ou não com hiper-reatividade brônquica (NORONHA FILHO, 2005), e é marcadamente subdiagnosticada, retardando seu diagnóstico até condição mais avançada (SORIANO; ZIELINSKI; PRICE, 2009).

A limitação do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo (CELLI *et al.*, 2004).

Estima-se que, no Brasil, a cada ano, cerca de 157 mil pessoas morram precocemente devido às doenças causadas pelo tabagismo. Os fumantes adoecem com uma frequência duas vezes maior que os não fumantes, têm menor resistência física, menos fôlego e pior desempenho nos esportes e na vida sexual do que os não fumantes. Além disso, envelhecem mais rapidamente e ficam com os dentes e unhas amarelados, cabelos opacos, pele enrugada e impregnada pelo odor do fumo (NORONHA FILHO, 2005).

Apesar da terapêutica médica otimizada, pacientes com DPOC tendem à dispneia progressiva, à baixa tolerância ao exercício e ao aumento da morbimortalidade, quando comparados a coortes de idades similares sem DPOC, causando comprometimento importante na qualidade de vida e enorme dispêndio de recursos financeiros, resultante do aumento de gastos ambulatoriais e hospitalares (ROCHA *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2012).

2.2.1.2 Fatores etiológicos e patogenia na DPOC

Em 90% dos casos de DPOC há o relacionamento estreito com o tabagismo, apesar de que ainda que somente cerca de 10-20% dos fumantes desenvolvem a doença (PRENDERGAST; RUOSS, 2007), o que sugere suscetibilidade genética (dentre eles a deficiência do inibidor da α 1-protease, anormalidade congênita/desenvolvimento) associada à quantidade diária de uso, além de existirem fatores de riscos que auxiliam o aparecimento da doença: precária condição sócio-econômica (desnutrição, baixo peso ao nascer, entre outros), etilismo, tabagismo passivo ou ativo na infância, uso de fogão à lenha, dióxido de enxofre (SO₂ – queima de combustíveis em veículos e indústrias), exposições ocupacionais (poeiras, vapores, gases e outros químicos), infecções respiratórias durante a infância, e hiper-reatividade brônquica (NORONHA FILHO, 2005), além de exposição à sílica, algodão ou outros poluentes químicos (PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

A fumaça da combustão do tabaco provoca uma cascata de alterações anatômico-funcionais como se segue: constrição brônquica como efeito agudo, paralisia e destruição dos cílios, inflamação (edema da mucosa brônquica, aumento da produção de muco e prejuízo ainda maior do transporte ciliar), lesões das células em clava (antes conhecidas como células de Clara), e redução da produção de surfactante. Se o vício for interrompido neste momento, as lesões acima são passíveis de reversão. Na persistência do tabagismo, o processo

fisiopatológico se continua com a hipertrofia do músculo liso, fibrose da parede dos brônquios, aumento na resistência ao fluxo aéreo, distensão e ruptura alveolar, fibrose dos vasos pulmonares (NORONHA FILHO, 2005).

2.2.1.3 Fisiopatologia da DPOC e apresentação clínica

Na DPOC há 4 mecanismos principais responsáveis pela redução do fluxo de ar nos pulmões:

1) alterações estruturais nos brônquios de pequenos calibres devido à inflamação excessiva, fibrose, metaplasia do epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado resultando em aumento de células calciformes e hipertrofia muscular nos bronquíolos terminais, produzindo estreitamento bronquiolar, edema, hipersecreção e aumento da resistência das vias aéreas;

2) broncoespasmos, que acontecem em até 30% dos pacientes com DPOC, e são revertidos parcialmente durante o teste com bronco-dilatador;

3) lesão das estruturas elásticas que unem alvéolos aos bronquíolos com perda de sustentação, perda de força de tração radial bronquiolar, com fechamento expiratório precoce destas estruturas (enfisema);

4) diminuição da força de retração centrípeta dos pulmões, importante componente no fluxo expiratório não dependente da força voluntária da musculatura ventilatória (NORONHA FILHO, 2005).

Os mecanismos fisiopatológicos acima mencionados, mais recentemente foram detalhados com a minúcia a nível molecular, registrando que após agressões repetidas (poluição do ar, cigarros e infecções) se segue processo inflamatório repetitivo e excessivo, com uma série de sinalizações mediadas por receptores ativados por espécies reativas de oxigênio (ROS) e componentes do tabaco, com liberações de citocinas causando alterações no programa de manutenção molecular e celular do alvéolo, produção de muco, apoptose celular, reparação celular anormal com remodelamento das vias aéreas, destruição da matriz extracelular (desequilíbrio entre proteases e anti-proteases) e destruição alveolar (YOSHIDA; TUDER, 2007).

Ao diagnóstico, 75% dos pacientes apresentam quadro clássico de bronquite crônica e os outros 15% enfisema (PRENDERGAST; RUOSS, 2007), em graus variáveis de predominância na obstrução ao fluxo de ar, seja por estreitamento das vias aéreas (bronquite crônica), seja por redução da pressão transmitida por perda do rechaço elástico do pulmão (enfisema), apresentando-se com combinações e gravidade variáveis. O enfisema é o

componente mais importante da obstrução crônica ao fluxo de ar grave (PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

O bronquítico crônico apresenta adiposidade, brevilíneo, tossidor crônico com ou sem hemoptise, com catarro espesso por vezes purulento, cianótico, com ausculta pulmonar muito rica em ruídos como sibilos localizados ou difusos, roncos, estertores bolhosos e murmúrio vesicular diminuído, podendo algumas vezes coexistir cor pulmonale (NORONHA FILHO, 2005).

O enfisematoso apresenta-se emagrecido, longilíneo, acianótico, dispneico, taquipneico, pouca tosse, usa musculatura acessória da respiração em repouso, apresenta sinais de hiperinsuflação pulmonar (aumento do diâmetro A-P do tórax, planificação dos hemidiafragmas, encurtamento da distância crico-esternal, percussão torácica com hipertimpanismo, redução do frêmito tóraco-vocal, hipofonese das bulhas cardíacas) (NORONHA FILHO, 2005). Ausculta pulmonar pouco expressiva, com murmúrio vesicular reduzido, refletindo a redução do fluxo de ar, prolongamento do tempo expiratório e a marcada hiperinsuflação pulmonar (PRENDERGAST; RUOSS, 2007; NORONHA FILHO, 2005; GOLD, 2020).

2.2.1.4 Classificação da gravidade da DPOC

Na avaliação do paciente com DPOC deve-se determinar a gravidade da limitação ao fluxo aéreo, seu impacto na rotina diária do paciente, e os riscos de eventos futuros (reagudizações, internações e/ou morte). A principal estratégia para avaliar a gravidade da limitação ao fluxo aéreo é por meio da espirometria baseada na FEV₁ pós bronco-dilatador, em pacientes com FEV₁/CVF < 0,70, conforme classificação abaixo (GOLD, 2022 Report):

Tabela 1 - Classificação da Gravidade da Limitação do Fluxo Aéreo na DPOC (baseado no FEV₁ pós-broncodilatador)

GOLD	GRAVIDADE	FEV₁
GOLD 1	LEVE	FEV ₁ ≥ 80% PREDITO
GOLD 2	MODERADO	50% ≤ FEV ₁ < 80% PREDITO
GOLD 3	GRAVE	30% ≤ FEV ₁ < 50% PREDITO
GOLD 4	MUITO GRAVE	FEV ₁ < 30% PREDITO

Abreviaturas: GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease; FEV₁: Expiração forçada no 1º segundo.

A segunda mais importante medida é a avaliação do sintoma cardinal da DPOC, a dispneia aos esforços ou até mesmo ao repouso, podendo também avaliar outros sinais e

sintomas como presença de tosse com ou sem expectoração, opressão torácica, limitação ou até mesmo intolerância ao exercício ou atividades domésticas, fraqueza muscular, fadiga, qualidade do sono (HAWKINS; VIRANI; CECONI, 2013; SMITH *et al.*, 2018; GOLD, 2020).

Uma das escalas de avaliação documentadas extensivamente em publicações, que avalia a dispneia do paciente com DPOC, relacionando seu estado de saúde e predizendo mortalidade futura, é o Questionário do Conselho Britânico de Pesquisa Médica Modificado (mMRC) (GOLD, 2020; FLETCHER, 1960), utilizado neste projeto. Outras avaliações disponíveis mais complexas (GOLD, 2020) são: o Teste de Avaliação DPOC (COPD Assessment Test - CATTM) (JONES *et al.*, 2009), o Questionário Respiratório Crônico (CRQ) (GUYATT *et al.*, 1987) e o Questionário Respiratório de São George (SGRQ) (JONES *et al.*, 1992).

2.2.1.5 Exacerbações na DPOC

As exacerbações podem ocorrer devido a múltiplas causas, sendo mais incidentes nos bronquíticos crônicos, causando aumento evidente da inflamação das vias aéreas, incremento da hiperinsuflação e aprisionamento de gás, com redução do fluxo expiratório, resultando em deterioração clínica aguda e funcional mais importante, piora no controle da doença, dificuldades na sua condução, atendimento multiprofissionais, maior tempo de internação, grande número de medicamentos utilizados, e influenciando de modo marcante na mortalidade (redução da sobrevida) (NORONHA FILHO, 2005).

As causas principais são: infecciosas (bacteriana e/ou viral), tromboembolismo, insuficiência ventricular esquerda, persistência do vício de fumar, exposição a alérgenos e agentes irritantes ambientais (ocupacionais), uso inadequado de oxigênio, psicotrópicos e betabloqueadores, uso irregular e/ou incorreto dos medicamentos (NORONHA FILHO, 2005; GOLD, 2020).

As lesões associadas à obstrução crônica, ao fluxo de ar e às comorbidades apresentadas por cada paciente podem facilitar, precipitar e/ou agravar a reagudização (exacerbação) do quadro obstrutivo respiratório (GOLD, 2020).

As lesões relacionadas compõem um espectro muito grande e envolvem os brônquios (aumento das glândulas mucosas, hiperplasia da musculatura lisa, atrofia de cartilagens, inflamação e espessamento da via respiratória e tortuosidade da luz); os bronquíolos (obstrução crônica ao fluxo de ar devido à inflamação, estreitamento bronquiolar, tortuosidade bronquiolar, obliteração bronquiolar, fibrose, aumento da massa muscular, metaplasia das

células caliciformes, obstrução por rolhas de muco, perda de conexões alveolares e pigmentação, ou tipos especiais de bronquiolite: infecções virais, substâncias químicas tóxicas, gases, artrite reumatóide, panbronquiolite difusa, doença da rejeição enxerto x hospedeiro, transplantes cardíaco/pulmonar, bronquiolite folicular, bronquiolite associada à pneumoconiose e à bronquiolite criptogênica); os acinos (bronquiolite respiratória, enfisema e aumento do espaço aéreo respiratório) (THURLBECK, 1990).

As comorbidades mais importantes associadas que nunca devem ser esquecidas, são: problemas cardiovasculares (razão deste estudo), problemas músculo-esqueléticos dentre eles a sarcopenia (perda de células musculares por inatividade), síndrome metabólica, osteoporose, depressão, distúrbio cognitivo, ansiedade, câncer de laringe, câncer de bexiga e câncer de pulmão (GOLD, 2020; NORONHA FILHO, 2005).

As exacerbações podem ser classificadas como leves, quando tratadas apenas com broncodilatadores de curta ação; moderadas, quando tratadas com broncodilatadores de curta ação, antibióticos e/ou corticosteroides orais; e graves, quando necessita de internação hospitalar ou atendimento em unidades de urgência/emergência (GOLD, 2020).

2.2.2 Ventilação no exercício na DPOC

Pacientes portadores de DPOC de grau leve já apresentam determinados graus de hiperinsuflação dinâmica ao exercício (OFIR *et al.*, 2008), e à medida que progridem para obstruções moderadas nas vias aéreas, em que os pacientes já apresentam capacidade ventilatória reduzida com hiperinsuflação, quando submetidos ao exercício há uma combinação de baixa capacidade ventilatória com alta demanda ventilatória, progressão da hiperinsuflação dinâmica, aumento do volume pulmonar expiratório final (VEF) (BABB, *et al.*, 1991; BELMAN; BOTNICK; SHIN, 1996) e redução da capacidade inspiratória (CI) (HERDY; UHNLERDORF, 2011), contribuindo de modo importante para a dispneia, intolerância ao exercício (O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001) e fadiga dos músculos extrapulmonares (membros inferiores) (HERDY *et al.*, 2016).

No pico do esforço, há limitação de fluxo durante toda fase expiratória, e o fluxo inspiratório se sobrepõe ao fluxo inspiratório máximo imediatamente após interrupção do exercício (o volume inspiratório final > 95% da capacidade pulmonar total), e devido à capacidade ventilatória diminuída não se consegue aumentar o \dot{V}_E (JOHNSON *et al.*, 1999), além de que há modificações autonômicas da FC não se conseguindo atingir maiores FC de pico (BORGHI-SILVA *et al.*, 2005). Nos pacientes portadores de DPOC avançado e

significativa hiperinsuflação, devido à relação V_T /Capacidade Inspiratória (CI) muito alta ao repouso e em níveis baixos de exercício, pode não ocorrer aumento do VEF com o exercício incremental.

Então o paciente com DPOC apresenta um rendimento ventilatório prejudicado, pois, de um lado precisa aumentar o trabalho respiratório para suplantar as forças elásticas do tórax hiperinsuflado e a maior resistência das vias aéreas, e do outro lado a mecânica respiratória prejudicada pela eficiência muscular respiratória comprometida pela hiperinsuflação (PRENDERGAST; RUOSS, 2007).

2.3 Ajustes ventilatórios na ICC

2.3.1 ICC

2.3.1.1 Conceito e epidemiologia da ICC

No Brasil, estima-se que a prevalência de IC nos dias de hoje seja de cerca de dois milhões de pacientes, sendo aproximadamente 240 mil novos casos por ano (CESTARI *et al.*, 2022). Projeta-se que haverá cerca de cinco milhões de pacientes portadores de IC em 2025 (DATASUS, 2010). Dados europeus registram a incidência de IC de cerca de 3/1000 pessoas por ano relacionados a todos os grupos etários, sendo 5 adultos/1000 pessoas (1-2% dos adultos) (BROUWERS *et al.*, 2013; VIRANI *et al.*, 2020). Devido aos estudos apenas incluírem em suas estatísticas casos de IC diagnosticados e notificados, acredita-se que sua prevalência seja muito maior. Apresenta altas taxas de morbidades e mortalidades a partir do início dos sintomas.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome muito complexa, multifatorial, com prevalência crescente globalmente, que possui como principal característica, a disfunção do músculo cardíaco que resulta no prejuízo hemodinâmico do órgão, causado pela limitação no aumento da oferta de sangue (oxigênio) diante de um aumento metabólico (trabalho muscular), gerando intolerância ao exercício, fadiga muscular (TUMMINELLO *et al.*, 2007), além de retenção hídrica e fenômenos congestivos (ROSCANI; MATSUBARA; MATSUBARA, 2010).

A IC é o estágio final de todas as doenças cardíacas, na qual ocorre desorganização celular, morfofuncionais e neuro-humorais que impedem que o coração desempenhe sua função principal de “bomba propulsora”. Esse comprometimento hemodinâmico pode afetar as funções

sistólica ou diastólica, sendo mais frequente a associação de ambas (KUSUMOTO, 2007). Apesar das constantes pesquisas de fármacos, na tentativa de retardar o processo, bloquear ou até mesmo tentar revertê-lo pelo menos em parte, não se conseguiu ainda melhorar a sobrevivência dos pacientes.

É uma doença maligna, multissistêmica que desafia diuturnamente o cardiologista e o pesquisador, e dentre as doenças cardiovasculares a IC é a que mais reduz a qualidade de vida dos portadores. Tem comportamento evolutivo, partindo de um estágio assintomático inicial, transitando por um estágio de IC sintomática compensada, até atingir o estadió avançado, IC descompensada, com múltiplas reinternações, índice alto de mortalidade, e que com o caracter repetitivo das internações acabam por reduzir ainda mais a sobrevida (MESQUITA, 2007).

2.3.1.2 Fatores etiológicos e patogenia da IC

As principais causas da IC no Brasil, registradas na plataforma BREATHE (I Registro Brasileiro de IC) são: Isquêmica (30,3%), Hipertensiva (20,4%), Cardiomiopatia Dilatada Idiopática (14,6%), Doença Valvar (12,4%), Doença de Chagas (10,8%), Miocardite (0,8%), secundária a Quimioterápicos (0,4%) e Outros (10,3%) (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

Dados internacionais registram que a prevalência de IC aumenta com a idade, partindo de 1% para pessoas abaixo de 55 anos para maior de 10% naqueles com idade de 70 anos ou mais (BENJAMIN *et al.*, 2018; CEIA *et al.*, 2002). A identificação da etiologia da disfunção cardíaca da IC é importante, pois norteará o tratamento.

Tudo se inicia a partir de uma agressão cardíaca com redução de sua performance e o que deflagra simultaneamente o remodelamento e a ativação de múltiplos sistemas (eixo neuro-hormonal): sistema nervoso autônomo simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema arginina-vasopressina (SAVP), peptídeo natriurético (PN), endotelina (ET), citocinas (fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6)) e estresse oxidativo-nitrosativo (ESLER *et al.*, 1990; CANDIA; VILLACORTA JUNIOR; MESQUITA, 2007).

A liberação aguda de todo esse eixo neuro-hormonal resulta em ação de preservação dos órgãos nobres (cérebro e coração), no entanto, a persistência duradoura desta cascata pode provocar efeitos catastróficos no coração com redução progressiva da sua função, remodelamento (hipertrofia/dilatação) e apoptose (ESLER *et al.*, 1990; GRASSI *et al.*, 1995; ESLER; KYE, 2000; FLORAS, 2001).

Por outro lado, demonstrou-se que a estimulação parassimpática no coração por meio da atividade vagal, promovia modificações nas concentrações das citocinas IL-1, IL6 e do TNF- α , reduzindo a inflamação, a extensão da lesão e melhorando a função ventricular em modelos experimentais (ratos) de infarto agudo do miocárdio (ROCHA, 2013).

2.3.1.3 Fisiopatologia da ICC

A fisiopatologia da IC está alinhada aos mecanismos adaptativos que ativados pela disfunção ventricular, inicialmente compensatórios (benéficos em estágios precoces), irão participar na perpetuação e progressão do processo-doença, resultando em efeitos deletérios.

O coração para manter suas funções e mecanismos compensatórios necessita de uma perfeita integração de 4 mecanismos (MESQUITA, 2002; CLAUSEL; VIEGAS, 2012; GUYTON; HALL, 2011; BEVILACQUA *et al.* 1989b; THADANI, 1996; GOTTSCHALL, 2005), que juntos tentam modular a circulação dos tecidos e órgãos, o coração como bomba, e mantém o fluxo sanguíneo capilar pulmonar para a hematose em situações adversas:

a) **Pré-carga (volume diastólico final do ventrículo esquerdo – VDFVE)**: uso da Lei de Frank Starling (reserva de pré-carga), habilidade intrínseca do coração de se adaptar às alterações de volume de sangue, e que por meio do aumento do VDFVE causando aumento do estiramento (comprimento) da fibra muscular cardíaca, resulta em aumento da força de contração, melhorando o débito cardíaco (BEVILACQUA *et al.*, 1989).

Vasos de capacitância (veias/vênulas) alteram a pré-carga, podendo aumentar o retorno venoso por hipervolemia, policitemia, exercícios, regurgitações valvares, elevação dos membros inferiores e venoconstrição (ativação α -adrenérgica), e podendo reduzir a pré-carga por retorno venoso insuficiente (varizes e ectasias de membros inferiores e quadril), no bloqueio vagal da sístole atrial, uso de diuréticos, posição ortostática, venodilatação (nitrito) e hipovolemia (THADANI, 1996).

Na ICC um aumento na pré-carga não resultará em aumento da função sistólica, o que causará edema pulmonar, ao contrário, uma redução da pré-carga quando usamos, por exemplo, diurético e nitratos (veno-dilatadores) melhorará o processo congestivo pulmonar (THADANI, 1996; MESQUITA, 2002; GOTTSCHALL, 2005).

b) **Pós-carga (tensão sistólica intraventricular durante a ejeção do ventrículo esquerdo)**: estresse ventricular que depende da complacência arterial, resistência arterial periférica (RVP) e pico de pressão interventricular.

Os vasos de resistência periféricos (arteríolas) são modulados por receptores α -adrenérgicos que causam constrição, e β -adrenérgicos que determinam dilatação, além de fibras dos sistemas nervosos simpático e parassimpático (GOTTSCHALL, 2005). Sofrem influências da noradrenalina, endotelina e angiotensina II.

Quando a RVP aumenta (receptores α -adrenérgicos estimulados), e a complacência arterial diminui, reduz o volume sistólico (ejeção do ventrículo esquerdo reduzida) (GOTTSCHALL, 2005).

Na ausência de estenose aórtica ou alterações na complacência arterial (por exemplo, rigidez aórtica), a pressão arterial pode estimar a pós-carga. A persistência à longo prazo da pós-carga aumentada (hipertensão, estenose aórtica, estenose pulmonar) pode resultar em hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou direito (THADANI, 1996).

A pós-carga encontra-se elevada em grau acentuado na IC descompensada, e isso resulta em piora marcante e progressiva da função sistólica. O uso de fármacos vasodilatadores arteriais (por exemplo, hidralazina) melhora a ejeção ventricular (THADANI, 1996; MESQUITA, 2002; GOTTSCHALL, 2005).

c)Ativação do eixo neuro-hormonal:

SNS (SISTEMA NERVOSO SIMPATICO) – Por meio dos barorreceptores arteriais sensíveis à queda do débito cardíaco, o SNS é um dos primeiros sistemas a serem ativados, com liberação aumentada de adrenalina pela medula adrenal e, especialmente, da noradrenalina pelas fibras adrenérgicas resultando em aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, vasoconstrição arterial e venoconstrição, exercendo suas ações nos vasos periféricos, miócitos e nos rins (GOTTSCHALL, 2005; PORT; SUCHAROV; BRISTOW, 2011).

No coração, os efeitos a longo prazo são deletérios, causando hipertrofia e perda de cardiomiócitos (apoptose) (MESQUITA, 2002; GOTTSCHALL, 2005).

Nos rins o SNS causa vasoconstrição, ativa o SRAA cujo efeito no tubo contornado proximal retém sódio e água.

Esses efeitos contínuos em cascata aumentam a pós-carga, o consumo de energia, causando dessensibilização β -1-adrenérgica miocárdica, hipertrofia, arritmias, isquemia miocárdica, perda adicional de cardiomiócitos, e em alguns casos, pode promover a dilatação ventricular (MESQUITA, 2002; GOTTSCHALL, 2005; PORT; SUCHAROV; BRISTOW, 2011).

SRAA (SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA) – Ativado praticamente no mesmo instante que o SNS, possuindo ação importante no remodelamento cardíaco (GOTTSCHALL, 2005).

Sinalizam ações que acabam por piorar a IC que são:

a) aumento da secreção de noradrenalina, aumento da secreção de aldosterona pela córtex suprarrenal (retenção renal de sódio e água, que acarreta aumento da pré-carga, aumento das pressões de enchimento ventricular, resultando em edema pulmonar e de extremidades);

b) estimula a secreção de vasopressina, aumenta a pós-carga cardíaca (resistência arterial sistêmica), vasoconstrição arteriolar renal aferente e eferente, hipertensão glomerular, hiperplasia/hipertrofia renal, esclerose glomerular, atrofia tubular;

c) estimula o centro da sede, ação mitogênica no miócito, causando hipertrofia (remodelamento cardíaco) e apoptose, remodelamento vascular, fibrose intersticial, resultando no endurecimento ventricular, arterial, reduzindo a complacência do leito arterial e o enchimento ventricular, culminando no aumento da tensão arterial;

d) além de produzir injúrias nos vasos sanguíneos por aumento do potencial oxidativo vascular, efeitos pró-trombóticos intrínsecos e estímulos à migração, adesão e proliferação de células inflamatórias no sitio alvo, resultando em fibrose da neointima e formação de placas de aterosclerose (KUMAR; BAKER; PAN, 2011).

A ação benéfica da angiotensina II na IC está relacionada à vasoconstrição arteriolar renal eferente mantenedora da taxa de filtração glomerular (KUMAR; BAKER; PAN, 2011), além de existir os receptores AT2 e a angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)).

A ativação dos receptores AT2 antagonizam em parte os efeitos da angiotensina II nos receptores AT1, causando vasodilatação, natriurese, e tendo efeito antiproliferativo, promovendo a diferenciação celular.

A Ang-(1-7), por meio do receptor exerce efeitos anti-diurético/anti-natriurético, vasodilatação das arteríolas aferentes, aumento do fluxo sanguíneo renal, reduzindo o efeito vasopressor da Ang II sobre efeito da noradrenalina, modulando a pressão intraglomerular, reduzindo a tensão arterial e ações pró-fibróticas que a Ang II proporciona (SIMÕES E SILVA; PINHEIRO; SANTOS, 2008).

Além disso, a aldosterona tem papel importante no remodelamento cardíaco, proliferação fibroblástica, e deposição de colágeno, resultando em hipertrofia, fibrose, diminuição da complacência arterial e disfunção diastólica do ventrículo (CLAUSEL; VIEGAS, 2012).

SAVP (SISTEMA ARGININA-VASOPRESSINA) – Ativado em resposta à angiotensina II, como ocorre na ICC ou em situações que diminuem a estimulação sensorial, quadros de baixa pressão, enchimento arterial incompleto, ativando barorreceptores carotídeos e aórticos sensíveis à redução da pressão arterial e mecanorreceptores atriais que são sensíveis à redução de volume, determinando a secreção não osmótica deste sistema via hipotálamo-neuro-hipofisário (BARRET; SINGER; CLAPP, 2007), que possui um potente efeito vasoconstritor (aumento da resistência vascular sistêmica) quando ativam os receptores vasculares V1, além de estimular a sede e determinar a reabsorção excessiva de água livre de sódio (efeito nos receptores V2 das células dos ductos coletores e ramos espessos ascendente da alça de Henle aumentando a permeabilidade dos canais de água das células tubulares para a medular dos rins pela ação da aquaporina II na membrana apical) (SKLAR; SCHRIER, 1983), resultando em hiponatremia (BARBERIS; MOUILLAC; DURROUX, 1998; BIRNBAUMER, 2000; KAM; WILLIAMS; YOONG, 2004; BARRET; SINGER; CLAPP, 2007).

PN(PEPTÍDEO NATRIURÉTICO)–Este sistema modulador é ativado naturalmente e precocemente por dilatação dos átrios e ventrículos, por isquemia e por ativação do SNS e SRAA, para contrabalancear os efeitos dos sistemas vasopressores (SRAA, SNS, ET, SAVP, e das CITOCINAS), através de suas ações vasodilatadoras, natriuréticas e diuréticas, inibindo a secreção de renina e aldosterona, contrapondo as atividades proliferativas, vasoconstritoras, fibróticas e de apoptose, lentificando ou bloqueando a progressão da ICC (SIMÕES E SILVA; PINHEIRO; SANTOS, 2008).

Agem em conjunto com as prostaglandinas EH2 com efeitos vasodilatadores no sistema cardiovascular e circulação renal (arteríolas aferentes), e o sucessor imediato prostaciclina, potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, exercendo sinergismo contrabalanceando os efeitos de vasoconstrição (noradrenalina, angiotensina II, estimulação neural renal), trombose e protegendo a circulação renal (SIMÕES E SILVA; PINHEIRO; SANTOS, 2008); SILVA *et al.*, 2003; MESQUITA, 2002).

ET (ENDOTELINA) – Peptídeos vasoconstritores potentes de 21 aminoácidos sintetizados pelos miócitos e endotélio em resposta à estimulação dos receptores da endotelina A/B pelos níveis aumentados da angiotensina II (tanto tecidual como circulante) em especial, mas também por lesão das células endoteliais, níveis aumentados de noradrenalina (NA), SAVP, IL-1, e quando em excesso, pode ter efeitos tóxicos diretos no miócito (NGUYEN *et al.*, 1998), possivelmente por estimular a troca sódio-cálcio em “modo reverso”, levando à sobrecarga de cálcio intracelular, causando vasoconstrição (renal e sistêmica), remodelamento cardíaco (hipertrofia do miócito, deposição de colágeno na matriz intersticial, transição de

hipertrofia para ICC) e vascular (proliferação do músculo liso), hipertensão nas artérias pulmonares (KUSUMOTO, 2007), além da ação antifibrinolise, podendo levar à trombose e isquemia (SAKAI *et al.*, 1996; IWANAGA *et al.*, 2001; REMME, 2003; NGUYEN *et al.*, 1998; MISHIMA *et al.*, 2000).

CITOCINAS PROINFLAMATÓRIAS (Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1 β) e Interleucina-6 (IL-6) – Encontram-se aumentadas na ICC. São ativadas na sequência da ativação neuro-humoral, podendo agir localmente de várias maneiras: autócrina (ação na célula de origem), parácrina (ação na célula vizinha), ou juxtácrina (ação em células adjacentes) (OPIE, 2004; MANN, 2011). Estão associadas ao remodelamento e podem agir via receptores em miócitos e fibroblastos.

O TNF- α e as IL proporcionam respostas inflamatórias no coração (inflamação cardíaca, proliferação celular e apoptose - cardiomiopatia) e sistêmicas (anorexia, caquexia, miopatia esquelética, edema pulmonar, disfunção endotelial), achados característicos de IC, e que progridem para piora na severidade da ICC (hipertrofia, dilatação, insuficiência de bomba). O aumento destas citocinas (TNF- α , IL-1 β e IL-6) no coração estimula a liberação de óxido nítrico (NO) pela ativação da enzima óxido nítrico sintase, e o NO além de possuir ação vasodilatadora sistêmica pode reduzir a performance cardíaca (OPIE, 2004; MESQUITA, 2002; MANN, 2011; CLAUSELL; VIEGAS, 2012).

ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO – Os mecanismos geradores de radicais livres ocorrem normalmente nas mitocôndrias (cadeia transportadora de elétrons), membranas celulares e citoplasma, e podem ser favorecidos pelo ferro e pelo cobre (SAWYER; LIANG; COLUCCI, 2011).

As cadeias transportadoras de elétrons das mitocôndrias dos organismos aeróbicos consomem de 85-90% do O₂ em condições fisiológicas, e os restantes 10-15% são aproveitados por enzimas oxidases, oxigenases e para reações químicas de oxidação direta (ESLER *et al.*, 1990; SAWYER; LIANG; COLUCCI, 2011). Dois a 5% do O₂ metabolizado nas mitocôndrias são desviados para outras vias metabólicas, sofrendo redução de modo univalente originando os radicais livres (BARBOSA *et al.*, 2010).

Na ICC o estresse oxidativo está aumentado, devido à elevação da atividade metabólica, ativada por: estresse cardiovascular (deformação mecânica), ativação da cascata neuro-humoral, liberação de citocinas pró-inflamatórias e a redução da atividade antioxidante, participando das alterações anatômicas e funcionais na progressão do processo doença.

O óxido nítrico (NO), um gás radical livre, derivado da L-arginina, pode modificar as respostas do miocárdio ao estresse oxidativo (SINGH *et al.*, 1996). Baixas quantidades de NO

podem reduzir o estresse oxidativo pela inibição de enzimas oxidativas, reduzindo a respiração mitocondrial e o consumo de oxigênio do miocárdio, e com isso promovendo efeitos benéficos no remodelamento miocárdico, modulando a hipertrofia cardíaca e a apoptose, enquanto altos níveis de NO podem aumentar o estresse oxidativo, produzindo efeitos tóxicos em vários componentes celulares (PALACIOS-CALENDER *et al.*, 2004; SAWYER; LIANG; COLUCCI, 2011).

d) **Contratilidade e Sinergia (excitação e contração harmônica)**. A contratilidade reflete a função de excelência do músculo cardíaco, resultando da maior interação entre os íons de cálcio e as proteínas contráteis e que se manifesta fisicamente pela velocidade de encurtamento da fibra muscular por meio de desenvolvimento de força e tensão para uma determinada carga (GOTTSCHALL, 2005). Quanto maior a carga e, conseqüentemente, a força a realizar, menor a velocidade de encurtamento da fibra. O remodelamento cardíaco (hipertrofia com ou sem dilatação) é ativado simultaneamente com o eixo neuro-hormonal, e interagem estimulando ciclicamente um ao outro (GOTTSCHALL, 2005).

O aumento da densidade de fibras musculares no miocárdio faz com que o coração incremente sua função contrátil, mesmo que individualizada, a contratilidade por unidade de massa muscular esteja comumente deprimida, podendo algumas vezes estar até preservada.

Quanto maior a contratilidade, maior é o relaxamento.

Há 2 padrões de remodelamento ventricular à sobrecarga hemodinâmica, compreendendo processos adaptativos diferentes na morfologia, massa e composição (GROSSMAN; JONES; MCLAURIN, 1975).

Se o estímulo à hipertrofia é por sobrecarga de pressão, o estresse sistólico ventricular aumentado causa replicação em paralelo das miofibrilas e encurtamento de cada miócito resultando em “hipertrofia concêntrica”.

Ao contrário, se o estímulo é a sobrecarga de volume, o estresse diastólico ventricular aumentado cursa com replicação em série dos sarcômeros e alongamento dos miócitos resultando em dilatação ventricular (“hipertrofia excêntrica”), e esta geometria ventricular mais esférica pode distorcer o posicionamento dos músculos papilares, podendo causar insuficiência mitral funcional (GROSSMAN; JONES; MCLAURIN, 1975).

A frequência cardíaca marcapasseada pelo nó sinusal, sendo regular ou não, assegura um determinado número de contrações por unidade de tempo, sendo considerada o principal pilar da função cardíaca (THADANI, 1996; MESQUITA, 2002; GOTTSCHALL, 2005).

De fato há pelo menos 5 modificações principais a respeito do controle neural da frequência cardíaca e da ativação simpática nos pacientes com IC devido à função sistólica deprimida:

- a) Regulação vagal prejudicada da frequência cardíaca através do reflexo barorreceptor arterial;
- b) Resposta barorreflexa rápida do sistema simpático muscular às alterações da pressão arterial diastólica;
- c) Está preservada a inibição do fluxo de saída simpático mediada pelos mecanorreceptores pulmonares;
- d) Está atenuado o controle reflexo cardiopulmonar da atividade simpática muscular, e devido a isso, o fluxo de saída simpático muscular esquelético não é suprimido pela pressão aumentada de enchimento ventricular; e,
- e) Na ICC a pressão de enchimento ventricular aumentada pode resultar em transbordamento de noradrenalina cardíaca pela hiperestimulação do reflexo simpático-excitatório específico do coração (FLORAS, 2011).

2.3.1.4 Classificação da gravidade na ICC

A ICC é classificada mormente na prática cardiológica baseada na gravidade dos sintomas e quantidade de atividade física para provocá-los – New York Heart Association (NYHA), (Criteria Committee NYHA, 1964; ESC, 2021):

- a) Classe I – Nenhuma limitação à atividade física. Atividade física usual não causa fadiga, palpitação, dispneia e/ou angina;
- b) Classe II – Limitação leve à atividade física habitual. Assintomáticos ao repouso, mas a atividade física usual causa leve fadiga, palpitação, dispneia e/ou angina.;
- c) Classe III – Acentuada limitação da atividade física. Assintomáticos ao repouso, atividade física menor que a usual causa fadiga, palpitação, dispneia e/ou angina;
- d) Classe IV – Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas presentes ao repouso, e qualquer atividade física causa fadiga excessiva, palpitação, dispneia e/ou angina, de modo limitante.

A classe funcional dos portadores de ICC está relacionada indiretamente à Morte Súbita (Classe Funcional NYHA II (64%), III (59%) e IV (33%)), e diretamente relacionada à Morte por Progressão da ICC (II (12%), III (26%) e IV (56%)) (PIMENTEL; ZIMERMAN; ROHDE, 2014).

A ICC tradicionalmente é classificada de acordo com a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e atualmente de modo mais detalhado, e o racional por trás disso são as comprovações de melhoras clínicas evidentes de pacientes com ICC e FEVE $\leq 40\%$ por meio dos estudos originais de ICC publicados internacionalmente (LUND *et al.*, 2018; SOLOMON *et al.*, 2016; ABDUL-RAHM *et al.*, 2018; CLELAND *et al.*, 2006; CLELAND *et al.*, 2018; SOLOMON *et al.*, 2019). A ESC 2021 estabeleceu uma nova classificação, demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da ICC conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tipo ICC (Critério)	ICC fração ejeção reduzida (ICFER)	ICC fração ejeção reduzida em grau leve (ICFER leve)	ICC fração ejeção preservada (ICFEP)
1	Sintomas \pm Sinais ^a	Sintomas \pm Sinais ^a	Sintomas \pm Sinais ^a
2	FEVE $\leq 40\%$	FEVE 41 - 49%	FEVE $\geq 50\%$
3	-----	Presença de doença cardíaca estrutural (aumento do átrio esquerdo, hipertrofia do ventrículo esquerdo, achados ecocardiográficos de prejuízo no enchimento do ventrículo esquerdo) fazem o diagnóstico mais provável.	Evidência objetiva de anormalidades cardíaca estrutural e/ou funcional consistentes com a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, pressão de enchimento do ventrículo esquerdo aumentada, incluindo peptídeo natriurético aumentado. Quanto maior o número de anormalidades presentes, maior a probabilidade de ICFEP.

^a Sinais clínicos podem não estar evidentes em estágios precoces da IC, especialmente em pacientes com ICFEP e em pacientes com tratamento otimizado; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Para fins didáticos, nesta dissertação utilizamos a classificação de ICC em dois grandes grupos: com fração de ejeção (FE) preservada ou normal (ICFEP, FE $\geq 50\%$) e ICC com FE reduzida (ICFER, FE $< 50\%$) (KIRKPATRICK *et al.*, 2007; ROSCANI; MATSUBARA; MATSUBARA, 2010; PAULUS *et al.*, 2007; PONIKOWSKI *et al.*, 2016).

O diagnóstico de ICC está baseado na história clínica minuciosa (presença da sintomatologia mencionada acima), exame físico detalhado (sinais e achados) e exames de propedêutica armada (eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografias de tórax e outros (cateterismo cardíaco e ressonância nuclear magnética, se necessário), além de exames adicionais (exames de laboratório), que auxiliam na condução otimizada e cuidadosa do paciente.

2.3.1.5 Descompensações na ICC

As 5 causas principais de descompensações da ICC no Brasil, que resultam em internações, são: má aderência aos medicamentos (29,9%), infecções (22,7%), arritmias cardíacas (12,5%), aumento da ingestão de sódio e água (8,9%) e doença valvar aguda (6,6%), havendo predomínio na população idosa (64±16 anos, sendo 73,1% superior a 75 anos), e 60% do sexo feminino (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

Dados internacionais registraram como fatores descompensatórios principais: infecções (predominantemente respiratórias), hipertensão arterial descontrolada, taquiar-ritmias supraventriculares, e aproximadamente 30% idiopática, com predomínio na população idosa (homens 74,6 +/-14; mulheres 73,7 +/- 14,2), e 52% do sexo feminino (SARMENTO *et al.*, 2006).

2.3.2 Ventilação no exercício na ICC

Pacientes portadores de ICC, embora façam parte de uma população muito heterogênea, em que cerca de 40% possuem fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ($\geq 50\%$) (OWAN, REDFIELD, 2005; LEWIS *et al.*, 2013), frequentemente apresentam alterações no padrão respiratório, especialmente restritivos, devido à apresentação de aumento do ventrículo esquerdo, fraqueza muscular, disfunção ventricular, culminando na congestão pulmonar (JOHNSON *et al.*, 1999), e se somados à redução da reserva contrátil do ventrículo direito, hipertensão pulmonar, desequilíbrio ventilação/perfusão e hipoxemia, podem marcadamente prejudicar ainda mais o estado funcional do paciente (LEWIS *et al.*, 2013).

Muitos pacientes com ICC ventilam em repouso próximo ao volume residual e o fluxo expiratório é limitado com mínimo de exercício, podendo ser secundário ao drive inspiratório aumentado e à ativação dos músculos expiratórios ou devido à fraqueza dos músculos inspiratórios.

A quimiossensibilidade central e periférica durante o exercício estão aumentadas na IC e podem modular padrões respiratórios, cronotrópicos cardíacos e atividade neuro-hormonal durante exercício (MOURA *et al.*, 2010; KARA; NARKIEWICZ; SOMERS, 2003).

O estímulo central gera maior resposta simpática (MOURA *et al.*, 2010; OLSON; SNYDER; JOHNSON, 2006; OLSON *et al.*, 2014).

Os quimiorreceptores periféricos podem ser mais sensíveis na IC, determinando uma resposta ventilatória exacerbada anormal com aumento equivalente da FR, podendo a FR ser agravada pelo aumento do espaço morto fisiológico, fadiga dos músculos respiratórios e atividade enfraquecida do ciclo óxido nítrico-L-arginina (MOURA *et al.*, 2010; BOCCHI *et al.*, 1997).

A ventilação pulmonar está aumentada na ICC condicionada à potência da carga de trabalho devido:

- a) à resposta ventilatória reflexa anormal com aumento da FR, descrita acima;
- b) ao aumento na produção de CO₂ pelo tamponamento com bicarbonato do ácido láctico produzido pelo metabolismo anaeróbico pelo exercício muscular inferior ao normal (OLSON; SNYDER; JOHNSON, 2006; OLSON *et al.*, 2014);
- c) ao grande gasto ventilatório minuto para eliminação do CO₂ (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) (LEWIS *et al.*, 1992), representado pela inclinação íngreme da linearidade da curva, refletindo o aumento progressivo do espaço morto fisiológico pelo desequilíbrio ventilação/perfusão, na tentativa de preservar a concentração normal dos gases, e essa inclinação acentuada, estando diretamente relacionada à gravidade da doença, intolerância ao exercício e ao baixo $\dot{V}O_2$ (pelo suprimento muscular inadequado associado ao aumento de consumo) (GUAZZI *et al.*, 2017; BULLER; POOLE-WILSON, 1990; OLSON, SNYDER, JOHNSON, 2006; OLSON *et al.*, 2014).

Este desequilíbrio ventilação/perfusão expressa também disfunção no controle da perfusão microvascular pulmonar, cujos mecanismos envolvidos são neuro-humoral, metabólico, influências químicas, constrição miogênica intrínseca e a vasodilatação mediada pelo fator relaxante derivado do endotélio (EDRF) (RUBANYI; ROMERO; VANHOUTTE, 1986).

Além disso, durante o exercício, o aumento exagerado da pressão arterial pulmonar está diretamente associado ao prejuízo funcional da ICC, à hipertensão arterial pulmonar, à hipertensão pulmonar induzida pelo exercício (TOLLE *et al.*, 2008) e à doença valvar cardíaca (LEWIS *et al.*, 2011; TUMMINELLO *et al.*, 2007).

Quando submetidos ao TECP, pacientes portadores de IC apresentam: $\dot{V}O_2$ reduzido, limiar anaeróbico (LA) < 40 % do $\dot{V}O_2$ máximo predito, Pulso de O₂ (PUO₂) < 85% e em plateau, \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} alto e OUES (inclinação da eficiência de captação de oxigênio) baixa que limitam a capacidade funcional e induzem início precoce da acidose metabólica, além da reserva ventilatória ampla e saturação de O₂ comumente normal (HERDY; UHNLERDORF, 2011; HERDY *et al.*, 2016; AGUILLAR, 2019).

Pacientes portadores de IC com frações de ejeções dos ventrículos esquerdos reduzidas apresentam maiores $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* (pior eficiência ventilatória) quando comparados com os pacientes com IC com frações de ejeções preservadas (GUAZZI; MYERS; ARENA, 2005; VAN ITERSON *et al.* 2017).

O comportamento da frequência cardíaca na recuperação, na população de IC é um fator independente de mortalidade e o ponto de corte estabelecido é ≤ 16 batimentos/minuto em protocolos de recuperação ativa, mesmo em uso de betabloqueador (ARENA *et al.*, 2010).

2.4 Eficiência ventilatória

2.4.1 Definição e importância da eficiência ventilatória

Eficiência ventilatória é definida como um parâmetro que reflete a interação ajustada entre ventilação pulmonar, perfusão pulmonar e débito cardíaco (PARAZZI *et al.*, 2015) e expressa eficiência nas trocas gasosas com menos V_T desperdiçada no espaço morto fisiológico (anatômico e alveolar) e, conseqüentemente, menos \dot{V}_E necessária para eliminar certa quantidade de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) (NEDER; BERTON; O'DONNELL, 2022).

Tem sido utilizada como instrumento de avaliação de progressão de doença, identificação de comorbidades incluindo DPOC e IC (THIRAPATARAPONG *et al.*, 2013; NEDER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2019), e contribuição prognóstica (GUAZZI; MYERS; ARENA, 2005; GUAZZI *et al.*, 2005; SMITH, VAN ITERSON, JOHNSON *et al.*, 2019).

2.4.2 Índices atuais utilizados

Na atualidade, o índice mais utilizado para expressar eficiência ventilatória é o $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ (equivalente ventilatório de dióxido de carbono – razão da ventilação pulmonar instantânea sobre o volume de dióxido de carbono exalado) (GUAZZI, MYERS, ARENA, 2005; GUAZZI *et al.*, 2005), $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* (GUAZZI *et al.*, 2005; NEDER *et al.*, 2015) e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* (SMITH, VAN ITERSON, JOHNSON *et al.*, 2019).

$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$, representa a quantidade de ar necessária para eliminar 1 litro de CO_2 gerados pelo metabolismo tecidual, durante a expiração (GUIMARÃES; CARVALHO, 2011; VALENTE *et al.*, 2011). Influenciado pela $PaCO_2$ (NEDER; NERY, 2002). Apresenta a seguinte dinâmica: partindo da situação de repouso até exercício submáximo, seus valores

reduzem progressivamente, e só se elevam após o ponto de compensação respiratória ou 2º limiar ventilatório, consequência da alcalose respiratória decorrente da diminuição do pH do sangue, resultante da concentração incremental de ácido láctico nos músculos (NEDER; NERY, 2002).

Quando plotamos a \dot{V}_E no eixo Y e a $\dot{V}CO_2$ no eixo X, cria-se uma variável chamada $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope (inclinação), que pode ser estabelecida em testes submáximos, e está relacionada aos desequilíbrios na razão ventilação/perfusão ou até mesmo com a hiperventilação, medido em L/min. Obtido por regressão linear $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope utilizando a equação $\dot{V}_E = \text{“x”} * \dot{V}CO_2 + \text{constante}$, e o valor de “x” equivale ao $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope. É determinada por 3 importantes fatores: $\dot{V}CO_2$ (quantidade de CO_2 produzida), V_D/V_T (espaço morto fisiológico/volume corrente) e a $PaCO_2$ (pressão parcial arterial de CO_2) (TUMMINELLO *et al.*, 2007).

$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto (interseção da curva da variável $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope no eixo Y – \dot{V}_E), equivalente ao espaço morto pelo menos do ponto de vista teórico e não sofre influências de restrições mecânicas pulmonares (SMITH, VAN ITERSON, JOHNSON *et al.*, 2019; NEDER *et al.*, 2015; AGOSTONI; APOSTOLO; SCIOMER, 2011).

2.4.3 Comparação entre DPOC e ICC para eficiência ventilatória

O índice $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ elevado indica ineficiência ventilatória e é presente em pacientes com doenças cardíacas (p.ex.IC) (HABEDANK *et al.*, 1998), podendo ocorrer em doenças pulmonares graves (SERRA, 2012). A condição clínica, funcional e prognóstico do paciente adulto portador de ICC crônica se agrava à medida que a \dot{V}_E aumenta, proporcionalmente à produção de $\dot{V}CO_2$ (SERRA, 2012). Quando este índice é maior de 45, se o paciente não for submetido a transplante cardíaco, 50% vão a óbito no espaço de 2 anos (SERRA, 2012).

Pesquisas utilizaram o equivalente ventilatório de CO_2 ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$) slope na avaliação do prognóstico em pacientes com ICC (ARENA; HUMPHREY, 2002; GUAZZI *et al.*, 2005; GUAZZI; MYERS; ARENA, 2005), e demonstraram que pacientes com ICC tinham maiores valores de $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope do que aqueles portadores de DPOC e ICC (p<0,01) (GUAZZI *et al.*, 2005; SMITH *et al.*, 2019), dados suficientes para separar pacientes com ICC dos portadores de DPOC, indicando também maior gravidade da ICC e pior prognóstico. Não notaram diferenças significativas nos valores encontrados de $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope entre DPOC e ICC com fração de ejeção preservada (SMITH *et al.*, 2019).

Outras pesquisas utilizaram este mesmo parâmetro na avaliação de progressão de doença e comorbidades em pacientes com DPOC (THIRAPATARAPONG, *et al.*, 2013; THIRAPATARAPONG; ARMSTRONG; BARTELS, 2014; NEDER *et al.*, 2015) e os achados demonstraram que a reserva ventilatória, \dot{V}_E e V_T no pico do exercício foram marcadamente menores à medida que aumentava a gravidade da doença entre os grupos GOLD (THIRAPATARAPONG *et al.*, 2013; THIRAPATARAPONG; ARMSTRONG; BARTELS, 2014), e pior desfecho na DPOC (NEDER *et al.*, 2015). Pessoas portadores de DPOC, que apresentam anormalidades no parênquima pulmonar e restrições mecânicas, diminuições na $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* estão associados à maior gravidade (NEDER *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2019). Pacientes portadores de ICC com fração de ejeção reduzida e DPOC apresentam maiores valores na $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* do que aqueles portadores apenas de DPOC (ARBEX *et al.*, 2016).

Nos casos de ICC, em que o paciente apresenta prejuízos na capacidade de difusão pulmonar e restrição mecânica pulmonar semelhantes aos portadores de DPOC (BORLAUG, *et al.*, 2010; JOHNSON *et al.*, 2000; OLSON; JOHNSON; BORLAUG, 2016; AGOSTONI *et al.*, 2006), fica difícil a distinção entre essas patologias (APOSTOLO, *et al.*, 2015; TEOPOMPI *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2019).

Devido a ICC e DPOC apresentarem alterações fisiopatológicas semelhantes no que se refere à restrição mecânica pulmonar e à capacidade prejudicada da difusão pulmonar (JOHNSON *et al.*, 2000; AGOSTONI *et al.*, 2006; BORLAUG *et al.*, 2010; OLSON; JOHNSON; BORLAUG, 2016), podendo causar dificuldade na discriminação ICFER e DPOC (TEOPOMPI *et al.*, 2014; APOSTOLO *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2017), outro parâmetro ventilatório foi proposto como discriminador dessas patologias: interceptação ventilatória ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto*) derivada da relação $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ durante o exercício (SMITH *et al.*, 2019).

$\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto*, parâmetro idealizado para distinguir ICC da DPOC. Ao contrário da $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope*, o aumento da $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* é diretamente proporcional à gravidade da DPOC (NEDER *et al.*, 2015), e esses pacientes possuem maior $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* do que os portadores de ICC com frações de ejeções reduzidas (APOSTOLO *et al.*, 2015; TEOPOMPI *et al.*, 2014) e preservadas (SMITH *et al.*, 2019), além de discriminar pacientes portadores de ICFEP e ICFER dos pacientes com DPOC, porém necessitando ainda de novos estudos para avaliar a capacidade deste parâmetro na discriminação de pacientes com ICFEP isoladas dos portadores de DPOC e ICFEP (SMITH, *et al.*, 2019). Valores altos estão relacionados à maior restrição mecânica pulmonar, piora na troca gasosa, altos escores de dispneia e precária capacidade de exercício (NEDER *et al.*, 2015).

Para todas as variáveis atuais utilizadas para medir a eficiência ventilatória durante um teste de exercício cardiopulmonar ($\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope*, $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto*), só é considerada a fase moderada do exercício para seu cálculo, impondo uma limitação importante das técnicas, pois as restrições ventilatórias severas ocorrem nas fases mais intensas de exercícios (hiperpneia).

Devido a essa limitação importante, um novo conceito de Eficiência Ventilatória ($\eta\dot{V}_E, \%$) foi proposto, baseado na taxa de CO_2 exalado dos pulmões ($\dot{V}CO_2, L \text{ min}^{-1}$), comparado com a taxa predita máxima teórica de remoção de CO_2 na ventilação voluntária máxima (MVV) (MULLER; SARAIVA, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar um novo índice de eficiência ventilatória em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Insuficiência Cardíaca Crônica isolados.

3.2 Objetivos específicos

- a) Aplicar o índice $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* e *slope* nos resultados dos TECP de pacientes portadores de DPOC (Gold 2-4) e ICC (ICFEP ou ICFER) isolados;
- b) Calcular a eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}'_E, \%$) nos resultados dos TECP de pacientes portadores de DPOC (Gold 2-4) e ICC (ICFEP ou ICFER) isolados;
- c) Comparar os resultados entre os índices $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto*, $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* e eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}'_E, \%$) nos dois grupos de pacientes (DPOC e ICC) isolados;
- d) Comparar a associação para as novas variáveis entre valores máximos (100% do tempo de exercício) com valores submáximos (75% e 90% do tempo de exercício) nos TECP realizados nos pacientes com DPOC e ICC isolados.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo e local

Estudo prospectivo longitudinal, de grupo paralelo, e amostra de julgamento, realizado no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Departamento de Pneumologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), no período de Maio de 2021 a Junho de 2022. Registrado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da nossa instituição, sob o número 4.694.734 (CAAE: 44517121.0.0000.0021) (Anexo A), atendendo todos os padrões éticos e médicos de pesquisa com seres humanos descritos na Declaração de Helsinki, sustentado voluntariamente pelo consentimento informado verbal e por escrito.

4.2 Participantes da pesquisa

Neste estudo foram incluídos 38 pacientes, 19 portadores de DPOC, e 19 com ICC , após assinarem espontâneo e voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo B). O fluxograma da coleta e amostra encontram-se na Figura 1.

A avaliação foi realizada em três visitas: A primeira, consulta física por DPOC no Ambulatório de Pneumologia, foi considerada o momento em que rotineiramente aplicamos um questionário (dados demográficos – nome, idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea, doenças existentes, medicamentos em uso, tabagismo) e realizada avaliação médica (história da doença, sintomatologias, exame clínico geral), além disso, foram selecionados para realizar os testes de função pulmonar (espirometria e teste de difusão), a fim de avaliar o grau de sua doença pulmonar. Entrevista não gravada. Sabemos que a primeira consulta e avaliações trazem ansiedade, angústias, medo da doença, inseguranças, o que tentamos amenizar com orientações, acolhimento, e medicamentos, quando necessário. Essa etapa foi realizada no Ambulatório de Pneumologia – HUMAP. Pacientes com IC foram recrutados no ambulatório de Cardiologia.

Na segunda visita foi realizado o exame de Ecocardiograma em repouso, no Ambulatório de Cardiologia do HUMAP, para avaliar a função cardíaca.

Na terceira visita, realizou-se o Teste de Exercício Cardiopulmonar em Bicicleta, com esforço progressivo a cada 2 minutos, usando uma máscara facial para analisar os gases que saem dos pulmões, avaliando a existência de obstrução ou alguma anormalidade na saída dos

gases dos pulmões. Essa etapa foi realizada no Ambulatório de Pneumologia-HUMAP. Todo o procedimento foi explicado ao paciente. O referido laboratório possui toda a infraestrutura e recursos necessários para dar segurança ao exame e ao paciente.

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pessoas de ambos os sexos;
- b) Idades variando entre 35 anos e 75 anos;
- c) Portadores de DPOC (Gold 2-4) isolados ($FEV_1 / CVF < \text{Limite Inferior da Normalidade com } FEV_1 < 60\%$);
- d) Portadores de IC isoladas, ICFEP ($FEVE \geq 50\%$) ou ICFER ($15\% < FEVE < 50\%$);
- e) Pacientes com quadros típicos de DPOC e ICC, oligosintomáticos, estáveis há pelo menos 30 dias, e em uso contínuo dos medicamentos;
- f) Capacidade de realizar adequadamente o TECP.

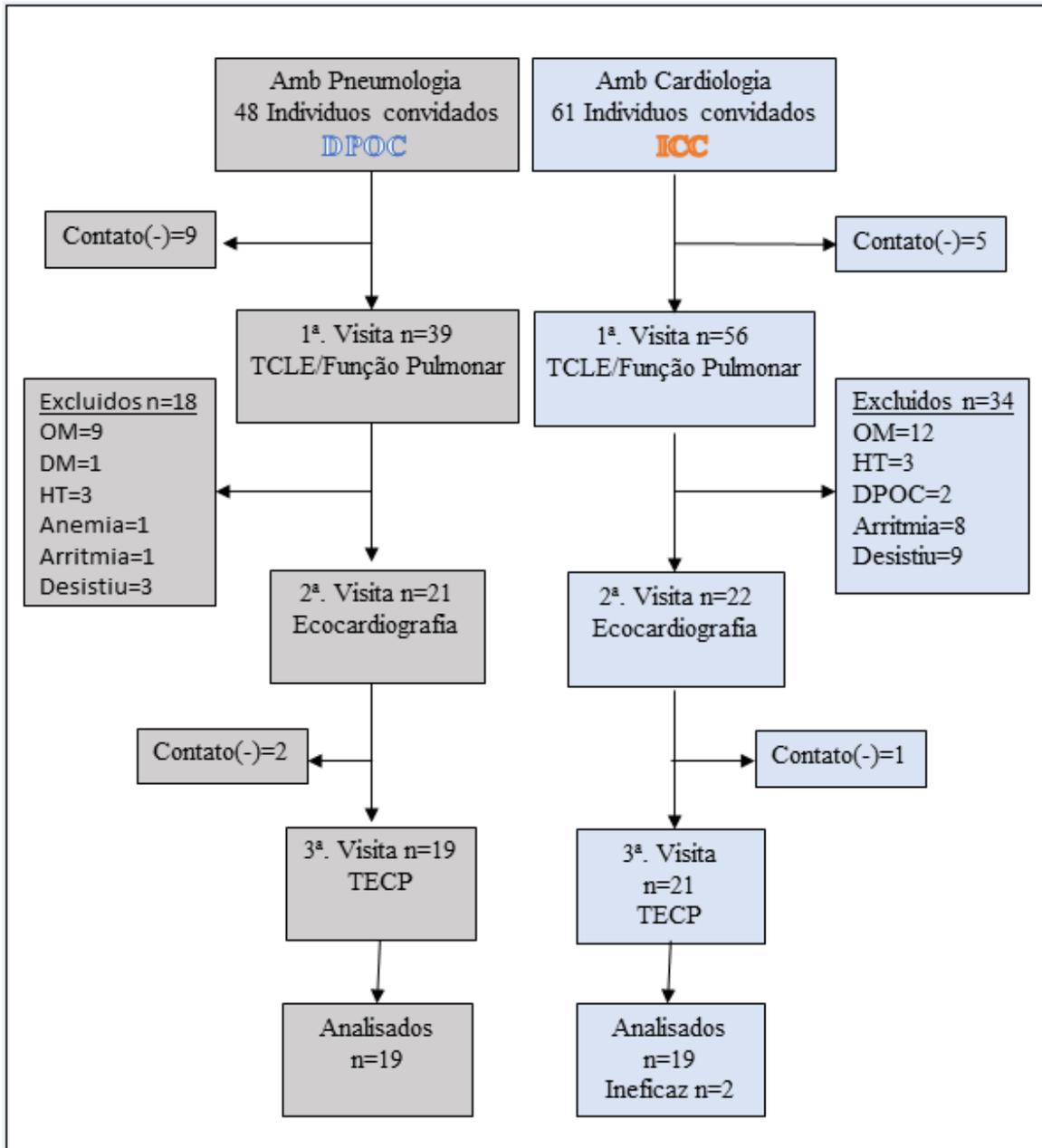
4.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com angina, arritmias graves, hipertensão arterial não controlada, diabetes descompensada, doença arterial periférica;
- b) Outras doenças pulmonares obstrutivas e/ou inflamatórias (p.ex. asma, bronquiectasias), distúrbios musculoesqueléticos, endocrinológicas, anemias;
- c) Uso de hipnóticos, dependência de narcóticos e/ou álcool e/ou outras drogas que poderiam interferir de modo significativo nos exames;
- d) Pacientes descompensados do ponto de vista clínico, seja do ponto de vista cardíaco e/ou respiratório.

Obs: Os participantes foram orientados a se abster de medicamentos depressivos/estimulantes e ingestão de cafeína nos dias dos testes.

A Figura 1 demonstra desde o primeiro recrutamento até a amostragem final fluxo de amostragem dos participantes da pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma do primeiro recrutamento, inclusão, exclusão e amostragem final dos participantes do estudo.



Abreviaturas: OM: problemas osteomusculares DM: diabetes descompensada HT: hipertensão arterial descontrolada

4.3 A nova proposta

Em doenças obstrutivas das vias aéreas (p.ex. DPOC) existem limitações ventilatórias agudas particularmente nas fases de altas intensidades de exercícios, sejam devidas à hiperinflação pulmonar, à limitação ao fluxo aéreo e à restrição ao aumento do volume corrente (BABB *et al.*, 1991; BELMAN; BOTNICK; SHIN, 1996; JOHNSON *et al.*, 1999; HERDY; UHNLERDORF, 2011) proporcionando deslocamento para baixo da $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}_{CO_2}$ slope impostas

por severas restrições ventilatórias, que clinicamente são exteriorizadas pela dispneia intensa, intolerância ao exercício (O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001) e fadiga dos músculos extrapulmonares (HERDY *et al.*, 2016), que advém precocemente mesmo após ventilação excessiva na tentativa de melhorar a oxigenação arterial (ROCHA *et al.*, 2017).

A base estrutural do conceito de eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$) envolve a razão entre a ventilação minuto (\dot{V}_E) e a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) e exprime a *performance* do sistema respiratório em ajustar a \dot{V}_E aos aumentos de produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) pelo metabolismo tecidual diante da progressão de carga (WHIPP; WARD; WASSERMAN, 1984; RAMOS *et al.*, 2013). A $\eta\dot{V}_E$ não é constante ao longo do exercício incremental, e se modifica de acordo com a intensidade do exercício (NEDER *et al.*, 2020), assumindo morfologia linear no exercício de intensidade moderada, devido ao acréscimo equivalente da \dot{V}_E ao $\dot{V}CO_2$; com a progressão do exercício ocorre incremento do \dot{V}_E pela contribuição do V_T e da FR ocorrendo aumento deste índice com morfologia curvilínea após o ponto de compensação respiratória (PCR)(RAMOS, ALENCAR, TREPTOW *et al.*, 2013), e em exercícios de intensidades altas de carga a contribuição da FR torna-se muito mais importante em contrapartida ao plateau do V_T , a relação se torna novamente linear, condizente com a concordância máxima ventilação/perfusão, exprimindo o recrutamento pulmonar máximo tanto ventilatório quanto circulatório (BURTSCHER, 2013; GABRIEL; ZIERATH, 2017).

A nova proposta dotada de cálculos matemáticos pouco mais complexos, porém facilitado por programa computacional de domínio público, pretende analisar a eficiência ventilatória durante exercícios progressivos máximos limitados por sintomas, fundamentada na mensuração do acréscimo no $\dot{V}CO_2$ exalado por unidade de ventilação minuto total, sendo indicador de “ineficiência de trocas gasosas” ao longo do período de hiperpneia do exercício. Propõe-se hipoteticamente que essa nova variável não sofre influências de mecanismos fisiopatológicos das trocas gasosas, seja devido ao distúrbio ventilatório por restrição mecânica pulmonar, hipoventilação regional/espaco morto alveolar, à perda ventilatória, a alterações de ajustes nos quimiorreceptores de CO_2 , ou até mesmo devido à hiperventilação primária (MULLER; SARAIVA, 2021). Na pesquisa preliminar, a $\eta\dot{V}_E$ demonstrou com maior sensibilidade, ter relação direta com a piora na função ventilatória pulmonar, quando confrontada com as outras variáveis ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ *slope* e $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ *intercepto*) (MULLER; SARAIVA, 2021).

De modo prático, inicialmente, a taxa constante de remoção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$ - $\log\dot{V}_E$ *slope*) foi alcançado de maneira símile à descrita para a curva de eficiência de consumo do

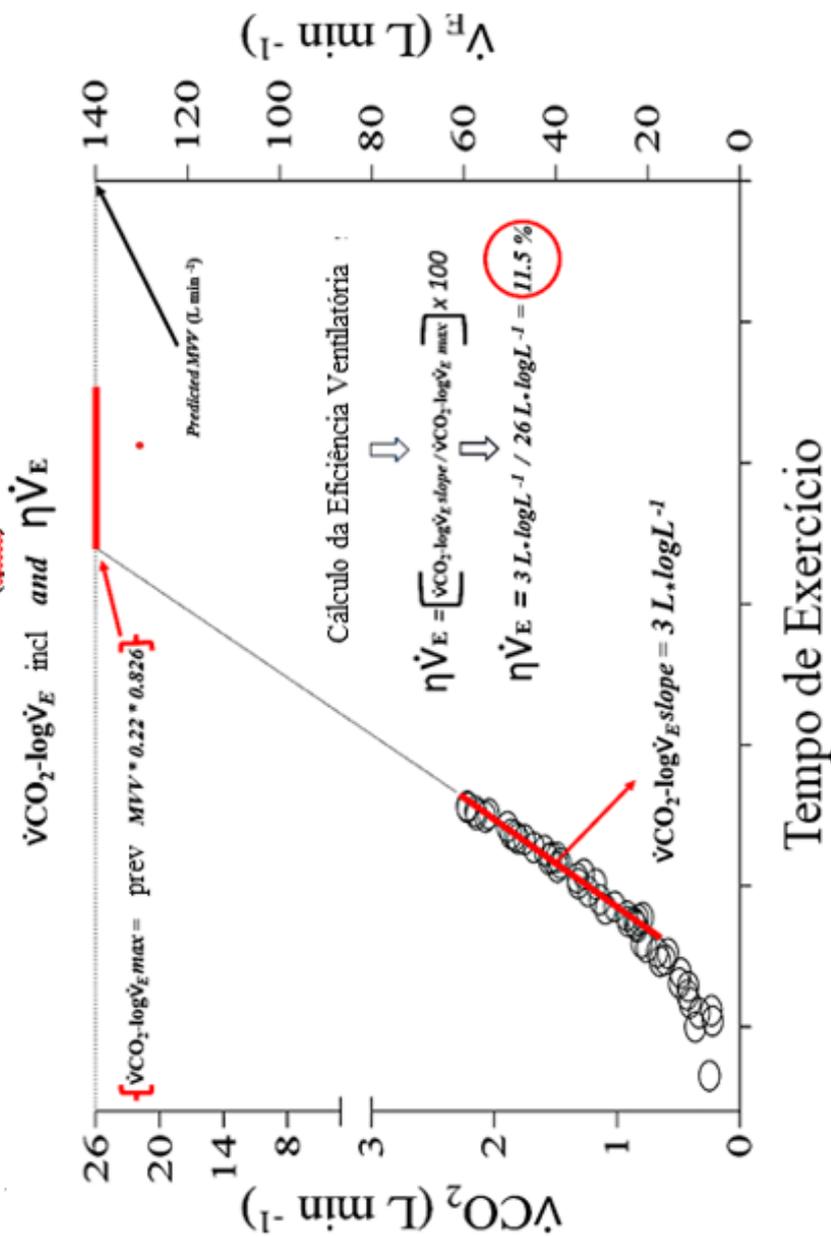
oxigênio, plotando a relação $\dot{V}CO_2$ no eixo y (variável dependente) e o logaritmo de base 10 da \dot{V}_E no eixo x (variável independente), resultando em uma função quadrática característica na maioria dos casos. O fator “b” da parte linear verdadeira ($b * \dot{V}_E + c$) da expressão matemática do tipo $\dot{V}CO_2 = a * \dot{V}_E^2 + b * \dot{V}_E + c$ foi chamado de $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope}$, e representa a taxa de remoção do CO_2 pulmonar para cada acréscimo de 10 vezes na \dot{V}_E .

Para calcular o índice $\eta\dot{V}_E$, o valor de “b” foi considerado como uma porcentagem do valor teórico máximo predito possível da \dot{V}_E em condições hipotéticas ($\eta\dot{V}_E=100\%$), que é o valor máximo estimado (teto) da $\dot{V}CO_2$ durante ventilação voluntária máxima predita (MVV) como se houvesse a absorção completa de oxigênio pulmonar (MULLER; SARAIVA, 2021), conforme a fórmula $\eta\dot{V}_E = (\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope} / \dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ max}) * 100$ (MULLER; SARAIVA, 2021), sabendo-se que $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope}$ corresponde à “taxa constante de remoção real de CO_2 durante exercício incremental”, e $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ max}$ à taxa constante de remoção máxima presumida de CO_2 , em que $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ max} = MVV * 0,22 * 0,826$, assumindo que MVV é a ventilação voluntária máxima, 0,22 (22,0%) a fração máxima de CO_2 exalada (máx $FECO_2$), levando-se em consideração que 78,0% é nitrogênio, e 0,826 sendo fator de conversão de ATPS para STPD (fator de conversão assumindo correções das temperaturas ambiente e corporal), além da fração máxima de O_2 exalada = 0% (FEO_2) (MULLER; SARAIVA, 2021).

As Figuras 2 e 3 fornecem mais detalhes para a obtenção dos novas variáveis de eficiência ventilatória.

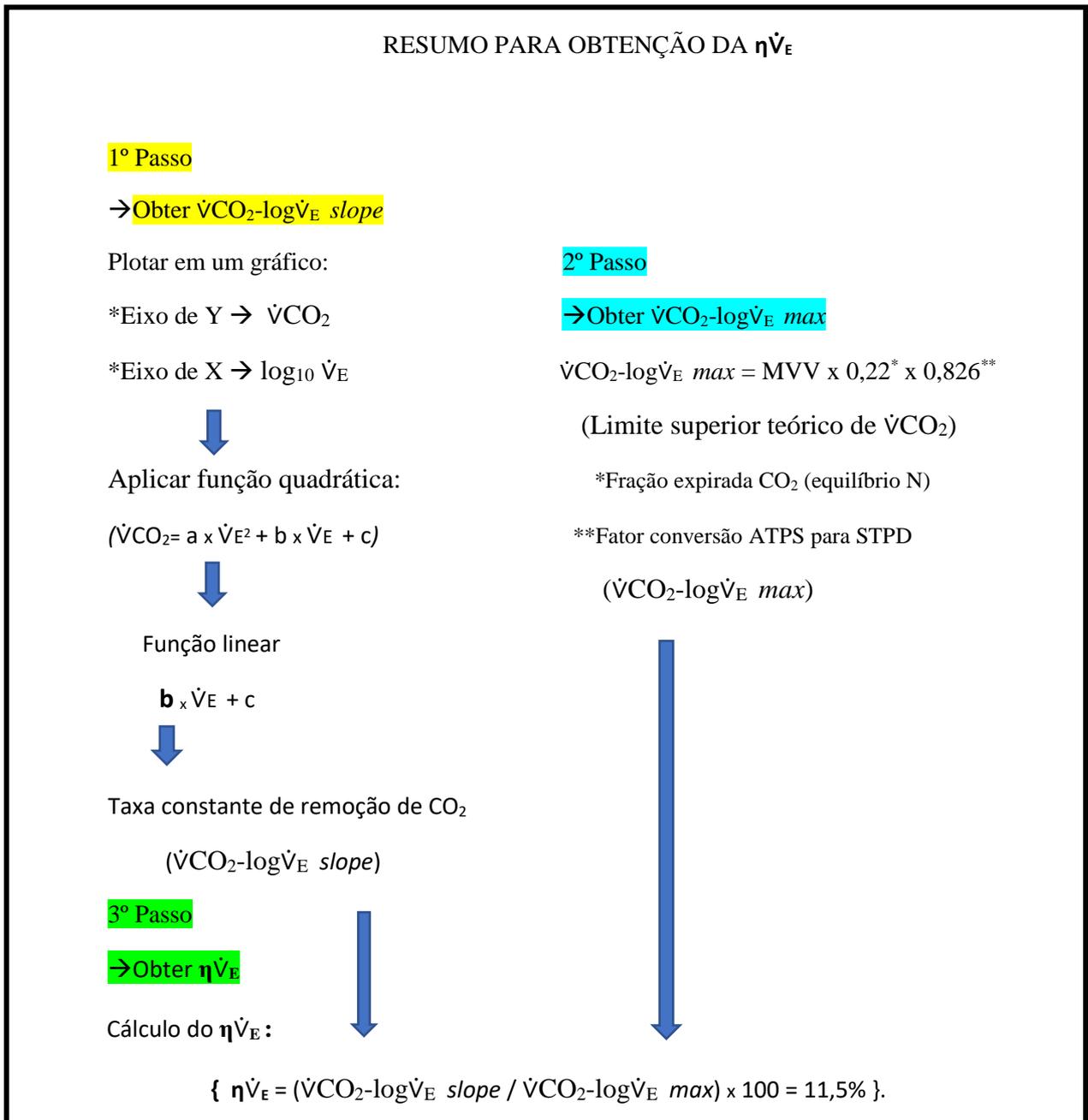
Na figura 2, a ventilação-minuto (\dot{V}_E) foi plotada em escala logarítmica de base 10 e colocada a direita (z). A linha de cor vermelha traduz a regressão linear da parte retilínea da função quadrática, e o coeficiente linear ou taxa constante de remoção de CO_2 real ($\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope}$) é igual a 3 L/min, neste exemplo. A VMV (MVV) presumida para o exemplo é de 140 L/min e a taxa constante máxima de remoção de CO_2 “prevista” ($\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ max}$) equivale a 26 L/min. Portanto, $\eta\dot{V}_E = (\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope} / \dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ max}) * 100 = 11,5\%$.

Figura 2 - Gráfico de três eixos (x, y, z), demonstrando um exemplo de cálculo da eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$)



Fonte: MÜLLER e SARAIVA, 2021. $\eta\dot{V}_E$: eficiência ventilatória; $\dot{V}_{CO_2} \cdot \log \dot{V}_E \text{ slope}$: taxa constante de remoção real de CO_2 ; $\dot{V}_{CO_2} \cdot \log \dot{V}_E \text{ max}$: taxa constante máxima presumida de remoção de CO_2 ; VMV (MVV): ventilação máxima voluntária, \dot{V}_{CO_2} : Taxa de CO_2 exalada dos pulmões em L/minuto; \dot{V}_E : ventilação-minuto.

Figura 2 - Passos para o cálculo de maneira prática da $\eta\dot{V}_E$



Fonte: Modificado de BARBOSA, GW. Tese de Doutorado (2022), baseado em MULLER e SARAIVA, 2021. Abreviaturas: $\eta\dot{V}_E$: eficiência ventilatória; $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E slope: taxa constante de remoção real de CO₂; $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E max: taxa máxima de remoção presumida de CO₂; VMV (MVV): ventilação máxima voluntária, $\dot{V}CO_2$: Taxa de CO₂ exalada dos pulmões em L/minuto; \dot{V}_E : ventilação-minuto, ATPS: temperatura corporal, pressão e vapor de água saturado; STPD: temperatura, pressão e umidade ambiente.

Definido a novo método de eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$,%), apresentaremos os procedimentos de coleta de dados e resultados a seguir.

5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Foram coletados dados dos pacientes e tabulados em arquivos, no período de Maio de 2021 a Junho de 2022, nos Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Departamento de Pneumologia, e do Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Todos os dados obtidos nesta pesquisa são confidenciais e os pesquisadores envolvidos se comprometem a não identificação dos participantes, assegurando seu sigilo, exceto por força de lei, Comitê de Ética independente e órgãos governamentais regulamentadores. Todos os dados serão guardados pelo pesquisador principal, em arquivos físicos e digitais, por 5 anos, e depois serão excluídos. Todos os pacientes foram orientados a manterem seus medicamentos de uso contínuo nos dias dos testes, exceto calmantes, estimulantes e alimentação, especialmente antes dos TECP.

5.1 Testes de função pulmonar

5.1.1 Espirometria

Procedimento principal para diagnóstico, avaliação da gravidade da obstrução das vias aéreas (prognóstico) e seguimento do paciente. A espirometria e a prova com broncodilatador (Salbutamol spray na dose de 400mcg) foram executadas conforme as DIRETRIZES PARA TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR (DTFP) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002), e seguindo os critérios de qualidade normatizados por ERS/guidelines ATS (MILLER *et al.*, 2005; GRAHAM *et al.*, 2017).

As grandezas funcionais (expressas em litros, temperatura corporal (37°C), pressão ambiente e saturado de vapor de água (ATPS) obtidas neste exame são: Volume residual (VR): volume de ar que permanece nos pulmões após uma expiração máxima; Capacidade pulmonar total (CPT): volume de gás nos pulmões após inspiração máxima; Capacidade residual funcional (CRF): volume de ar que permanece nos pulmões ao final de uma expiração habitual, em volume corrente; Capacidade vital (CV): maior volume de ar mobilizado, medido tanto na inspiração quanto na expiração; Capacidade vital forçada (CVF): volume máximo de ar exalado com esforço expiratório máximo, a partir do ponto de máxima inspiração; Volume expiratório forçado no tempo (VEFt): volume de ar exalado num tempo especificado durante a manobra de CVF; VEF1 - volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF, constituindo a

medida mais útil clinicamente de função pulmonar; Fluxo expiratório forçado máximo (FEF_{máx}): fluxo máximo de ar expirado durante a manobra de capacidade vital forçada (também denominada de pico de fluxo expiratório (PFE)); Fluxo expiratório ou inspiratório forçado instantâneo (FEF_x ou FIF_x) expresso em litros/segundo (BTPS): relacionado a um volume do registro da manobra de CVF; Fluxo expiratório forçado médio (FEF_{x-y%}): fluxo expiratório forçado médio de uma faixa intermediária durante a manobra de CVF; por exemplo FEF 25-75% é o fluxo expiratório forçado médio na faixa entre 25 e 75% da curva de CVF; Tempo da expiração forçada (TEF) expresso em segundos: tempo decorrido entre o “início” e “término” da manobra de CVF; Tempo expiratório forçado médio (TEF_{x-y%}) expresso em segundos: tempo expiratório forçado médio de um segmento obtido na manobra da CVF (TEF_{25-75%} é o tempo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da CVF). Ventilação voluntária máxima (VVM): volume máximo de ar ventilado por repetidas manobras respiratórias forçadas num período de tempo.

Os testes foram realizados em equipamento espirômetro de marca VmaxTM 22 PFT SensorMedics system (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011), calibrado antes de cada série de testes de acordo com as recomendações do fabricante e com referência a população brasileira, após uso de broncodilatador.

Como preparo fundamental, o paciente repousou antes do exame por 5 a 10 minutos em ambiente tranquilo, além de receber orientações sobre os cuidados para evitar vazamentos em torno da peça bucal, e a necessidade de fazer inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada até que o observador solicite sua interrupção. A manobra de expiração forçada iniciada de modo súbito, sem hesitar, e sua duração sempre superior a 10 segundos, e se possível, 15 segundos. Toda essa manobra visualizada em tempo real no monitor, com demonstrações das curvas volume/tempo e fluxo/volume. Essa prova foi interrompida no momento que se obteve 3 curvas aceitáveis, e destas, 2 reprodutíveis, e dentre estas curvas, os dois maiores valores da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), não distanciadas em mais de 150 ml, além de que serão selecionados o maior valor da CVF (em volume – L) e o maior valor de VEF₁ entre as curvas selecionadas, que obtiverem picos de fluxos expiratórios com variação menor que 10%.

5.1.2 Capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DL_{co})

Avalia a transferência de gases dos alvéolos até o interior das hemácias, fornecendo informações importantes do impacto funcional do enfisema na DPOC, quantificando a

destruição parenquimatosa. Altamente reprodutível. Realizada em equipamento COSMED™ PFT system (COSMED, Itália, 2010) e seguindo as DTFP (2002) e comparados aos valores de referências para população Brasileira (NEDER *et al.*, 1999; NEDER, ANDREONI, PERES *et al.*, 1999; PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007). Realizada por técnica de respiração única e sustentada em 10 segundos. O paciente sentado de maneira confortável e com um *clip* nasal e, após breve treinamento, será incentivado a fazer 3 a 5 inspirações de um volume de gás teste, respirando através de um analisador (pneumotacógrafo) e tendo a boca adaptada a um bocal. Após isto, será orientado a exalar todo ar dos pulmões e imediatamente fará uma manobra de inspiração máxima (em tempo inferior a 4 segundos) e sustentação por 10 segundos, quando então expulsará o ar dos pulmões.

Todos os equipamentos foram preparados, calibrados e neles realizados controles de qualidades conforme normas dos fabricantes.

5.2 Ecocardiograma transtorácico

O exame de todos os participantes foi executado pelo mesmo examinador cardiologista, com vasta experiência em ecocardiografia em pacientes com DPOC e IC, e que sempre esteve cego para os demais dados dos pacientes. Foi utilizado Ecocardiógrafo Doppler Pulsado Transtorácico do HUMAP, da marca GE®, modelo VividS5™ (Israel, 2015), obedecendo as diretrizes recomendadas.

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e monitorados através de eletrocardiógrafo, e as imagens foram adquiridas pelas seções transversais, para-esternal longitudinal, apical de 2 e 4 câmaras, e subcostal. As seguintes medidas foram coletadas no final da expiração obtidas através do modo M e 2-dimensional: dimensões do ventrículo direito e esquerdo (pelo corte apical), espessura da parede do ventrículo esquerdo, septo e parede posterior (pelo corte paraesternal) e diâmetro do átrio esquerdo (pelo corte paraesternal). O volume do átrio esquerdo na sístole foi medido antes da abertura da válvula mitral, utilizando o método de Simpson biplano. Em seguida, o volume atrial esquerdo foi indicado por área de superfície corporal. O diâmetro do anel aórtico foi mensurado durante a manobra de Valsalva. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi mensurada pelo método Biplano de Simpson, quando as vistas de duas e quatro câmaras foram disponíveis em pacientes com disfunção segmentar contrátil ou foi medida a fração de ejeção com o método Teichholz na inexistência de alterações contráteis (LANG *et al.*, 2005).

5.3 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Importante indicador do comprometimento do estado de saúde do paciente e preditor de prognóstico, avaliado objetivamente pela distância percorrida e a carga alcançada (teste incremental), avaliando dados cardiológicos e respiratórios concomitantemente. Os TECP foram realizados com aparelho COSMED QUARK (Roma, Itália, 2010), no laboratório do Departamento de Pneumologia da HUMAP-UFMS, sob temperatura de $21 \pm 1,2^\circ\text{C}$, e os pacientes previamente climatizados, e com a frequência cardíaca e arritmias adequadamente monitorada pelo programa de ECG de 12 derivações da Cardiosoft®, USA, 2012, além de todo este sistema integrado a um circuito metabólico programado para controlar um cicloergômetro com freio eletromagnético (Model Vmax™29 Encore metabolic system - SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA, 2011), além da oximetria digital periférica contínua monitorada através do sistema DIXTAL DX2010 (DIXTAL, Manaus, Brasil, 2010). Foi realizado um protocolo incremental com a finalidade de definir a tolerância máxima ao exercício, e seus possíveis fatores limitantes. Sinais vitais foram medidos antes e durante todos os testes.

O valor da carga foi definido como $5 \text{ Watts}/\text{min}^{-1}$ ($\text{FEV}_{1 < 1\text{L}}$) ou $10 \text{ Watts}/\text{min}^{-1}$ ($\text{FEV}_{1 \geq 1\text{L}}$) para pacientes com DPOC (HSIA *et al.*, 2009), e $10\text{-}20 \text{ Watts}/2\text{min}^{-1}$ nos pacientes com IC conforme a capacidade física, com 2 minutos de repouso, 1 minuto de aquecimento em carga “zero” Watts (unloading), incrementos a cada 2 minutos (step-by-step) seguidos de 1 minuto de recuperação ativa e até 5 minutos de recuperação passiva, conforme retorno dos parâmetros de frequência cardíaca e pressão arterial ao níveis basais.

Dados foram registrados a cada 2 minutos, e o pico do esforço definido como esforço exaustivo ou momento limite em que não se consegue manter o exercício por 10 segundos. Os valores medidos foram: volume corrente (\dot{V}_T), frequência respiratória (FR), ventilação minuto (\dot{V}_E), consumo de oxigênio respiração-a-respiração ($\dot{V}O_2$), e dióxido de carbono exalado ($\dot{V}CO_2$), derivados de sensor de massa linkado no sistema metabólico Vmax™29, adaptado à máscara orofacial (Hans Rudolph, USA) bem posicionada para excelente fornecimento da linha de amostra.

O sistema foi calibrado em dois pontos com gases de alta precisão antes de cada teste (High Precision Gases, GAMA GASES™, São Paulo, Brasil), conforme recomendação do fabricante, por sistema automatizado. Aos indivíduos em estudo foram solicitados que se abstivessem de café, chocolate, estimulantes (chás, chimarrão, tereré, guaraná em pó, chá verde e refrigerantes de cola) e exercício extenuante antes do teste.

6 TAMANHO DA AMOSTRA, ANÁLISE DE DADOS E ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado baseado nos dados de um estudo multicêntrico para ICC (KETEYIAN, *et al.*, 2010), com uma diferença média absoluta de 2,5 e um DP intra-sujeitos de 1,7 para \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope. Para um estudo com desenho não pareado, isto provou que n=19 em cada grupo era um número suficiente de indivíduos para atingir um poder >.82% com um $\alpha=.05$. Digno de nota, para sujeitos saudáveis (DAVIS, *et al.*, 2006), um intervalo de confiança de 95% de 2,3 e um semelhante DP intra-sujeitos de 1,7 para \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope também provaram que n=19 em cada grupo era um número adequado de indivíduos para atingir o poder desejado (>80%).

Os dados de amostras individuais coletados nos TECP realizados no LAFIR foram analisados respiração-a-respiração, e foram transportados para uma planilha Excel® de modo a fornecer todas as informações para os cálculos matemáticos necessários para análise estatística. Foram excluídos valores que excediam 3 vezes o desvio padrão da média local. Os índices $\dot{V}_E-\dot{V}_{CO_2}$ slope e $\dot{V}_E-\dot{V}_{CO_2}$ intercepto foram calculados por regressão linear simples da inclinação (slope) do tipo: $\dot{V}_E = a * \dot{V}_{CO_2} +/- b$, com “a” correspondendo a inclinação da relação e “b” o valor do intercepto (RAMOS *et al.*, 2013), incluindo dados do exercício até o pico do esforço, e desta forma plotando os dados da \dot{V}_E no eixo y, e do \dot{V}_{CO_2} no eixo x, e a interceptação da inclinação no eixo y (intercepto).

Em concordância com as hipóteses do estudo, analisou-se as duas novas variáveis ventilatórias, eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$) e a taxa constante de remoção de CO₂ ($\dot{V}_{CO_2}-\log\dot{V}_E$ slope). Os dois novos parâmetros foram caracterizados recentemente (MULLER; SARAIVA, 2021) e descritos no subitem 4.3 “a nova proposta”, que demonstraram ser mais sensíveis na discriminação da severidade da obstrução e doença pulmonar difusa em pessoas com DPOC (MULLER; SARAIVA, 2021) e tabagistas sem DPOC (MULLER *et al.*, 2021).

Realizou-se comparações entre os valores totais do período de exercício (100% ou máximo) e as frações de 90% e 75% dos valores máximos, e os dados contínuos expressos como média±desvio padrão (DP). Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos por meio da estatística X^2 (qui-quadrado). Todos os parâmetros contínuos foram analisados quanto à distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk, e Teste *t*-Student não-pareados foram realizados para confrontação das características basais entre os grupos. O teste de coeficiente de correlação produto-momento de Pearson foi executado para avaliar as relações univariadas. A significância bicaudal foi determinada usando um nível de $\alpha = 0,05$.

O programa estatístico SPSS 20.0 foi utilizado para todas as análises (SPSS, IBM Corp®, EUA, 2011).

7 RESULTADOS

7.1 Características gerais

Características principais dos dois grupos (DPOC e IC) estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4, registrando aspectos correspondentes para idade, sexo, IMC, pico de $\dot{V}O_2$ (% pred e mL/min/kg), pulso de O_2 ($\dot{V}O_2/FC$ (mL/batimento)), além de outros parâmetros importantes. O grupo IC com alta prevalência de comorbidades, como esperado, demonstrou diferenças significativas na performance da função cardíaca (FEVE) e na massa do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma transtorácico e na função pulmonar pela espirometria.

Tabela 3 - Dados Clínicos, Comorbidades e Medicações. Comparação entre DPOC vs ICC

Dados	DPOC (19)	ICC (19)	<i>p-value</i>
<i>Característica clínica</i>			
Idade (anos)	62±6	59±9	0,170
Sexo M/F (n)	10/9	14/5	0,313
Peso (kg)	65±15	76±12	0,003
IMC (kg m ⁻²)	26±4	27±3	0,420
Tabagismo (p/ano)	64±41	13±21	<0.001
mMRC/NYHA	1-4	1-3	-
Hb (g/dl)	15±2	14±1	0.128
<i>Comorbidades</i>			
Hipertensão (%)	26	37	0.127
Diabetes Mellitus (%)	00	58	<0.001
Infarto agudo miocárdio (%)	00	63	<0.001
Aterosclerose (%)	11	37	<0.001
<i>Medicações</i>			
SABA (%)	11	00	-
LABA (%)	100	00	-
LAMA (%)	26	00	-
LAMA+LABA (%)	26	00	-
CI (%)	42	00	<0.001
IECA (%)	16	84	<0.001
Betabloqueador (%)	00	95	<0.001
Antagonista aldosterona (%)	11	37	0.124
Antidiabéticos (%)	00	58	<0.001
Outras (%)	11	26	0.010

Abreviações: IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; CI: corticosteróides inaláveis; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de longa ação; LAMA: antagonista muscarínico de longa ação; mMRC: Conselho de Pesquisa Médica modificado; SABA: antagonista betamimético de curta ação; NYHA: New York Heart Association. Significativo $p < 0.05$ comparando DPOC vs ICC.

Tabela 4 - Propedêutica complementar. Função Pulmonar, Ecocardiograma TT, Teste de Exercício Incremental (TECP) para variáveis selecionadas. Comparação entre DPOC vs ICC

Dados	DPOC (19)	ICC (19)	p-value
Função pulmonar			
FEV ₁ (% pred)	40±14	81±13	<0.001
CVF (% pred)	70±17	82±14	0.040
FEV ₁ /CVF(%)	45±1	79±6	<0.001
DL _{CO} (% pred)	51±21	59±18	0.650
Ecocardiograma TT			
SIV Diástole (mm)	08±1	09±2	0.138
Parede posterior(mm)	08±1	09±1	0.048
Fração EjeçãoVE (%)	80±5	45±16	<0.001
Massa VE/ASC (g/m ²)	114±31	223±71	<0.001
TECP incremental			
ṂO ₂ (L/min)	0.98±0.3	1.23±1.3	0.011
ṂO ₂ (%pred)	72±19	74±20	0.724
ṂO ₂ (mL/Kg/min)	15±3	16±4	0.229
W(% pred)	43±17	52±20	0.110
ṂE (L/min)	32±11	52±15	<0.001
ṂE/MVV (%)	0.95±0.2	0.5±0.1	<0.001
V _T (L)	1.1±0.3	1.6±0.5	0.030
FR (irpm)	29±7	34±7	0.106
FC (batimentos/min)	126±21	120±19	0.372
ṂO ₂ /FC (mL/batimento)	8±3	11±3	0.005

Abreviações:ASC: área superfície corporal; CVF: capacidade vital forçada; DL_{CO}: capacidade de difusão dióxido carbono; FC: frequência cardíaca;FEV₁: volume expiratório forçado em 1 seg.;FR: frequência respiratória; irpm: incursões respiratórias por minuto; MVV: ventilação voluntária máxima; pred: predito; SIV:septo interventricular; ṂE: ventilação minuto; VE:ventrículo esquerdo; ṂO₂: absorção oxigênio; V_T: volume corrente; W: ritmo de trabalho. Significativo $p < 0.05$ comparando DPOC vs ICC.

Foi possível notar no TECP que, apesar do desempenho aeróbico semelhante dos grupos, o grupo DPOC, houve uma limitação ventilatória diferenciada, com valores marcadamente inferiores de ṂE e V_T, e ṂE/MVV superior 0,7 no pico do exercício ($p < 0,05$ para todos), e o pulso de oxigênio foi marcadamente maior no grupo de ICC ($p < 0,05$) quando comparado com DPOC, provavelmente devido ao uso recomendado de fármacos com efeito cronotrópico negativo na ICC (betabloqueadores).

7.2 Eficiência ventilatória no desempenho máximo

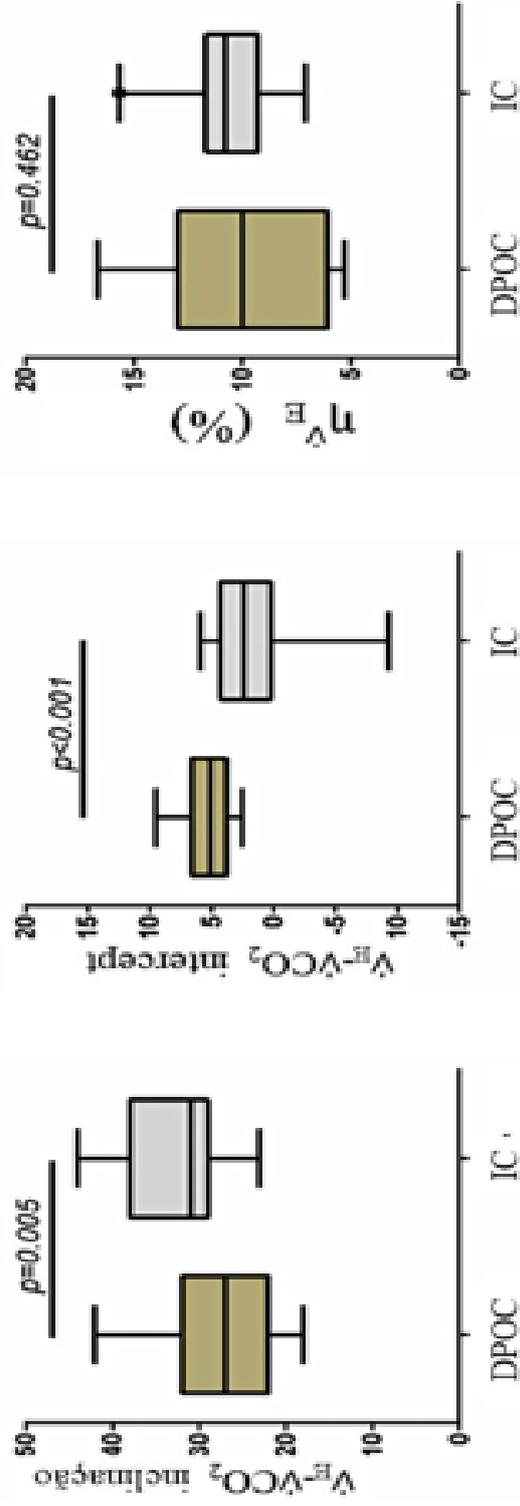
Na Tabela 5 e na Figura 4 estão relacionados os resultados comparativos para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope*, \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *intercepto* e $\eta\dot{V}_E$. Os resultados de \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope* e \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *intercepto* mostraram diferenças significativas para DPOC e IC ($27.2 \pm 1,4$ vs $33.1 \pm 5,7$ e $5.3 \pm 1,9$ vs $1.7 \pm 3,6$, $p < 0,05$ para ambos, respectivamente demonstradas nas Fig.4A e 4B, enquanto os valores da $\eta\dot{V}_E$ entre os grupos, não tiveram diferenças estatisticamente significativas (Fig 4 C, $p=0,462$).

Tabela 5 - Média±DP e intervalo de valores para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope*, taxa constante de CO₂ ($\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E *slope*) e eficiência ventilatória ($\eta\dot{V}_E$) para indivíduos com DPOC vs ICC.

Variáveis	DPOC (19)		ICC (19)		p-value
	Média±DP	Intervalo	Média±DP	Intervalo	
$\eta\dot{V}_E$ 100,%	10.2±3.4	(5/16)	10.9±2.3	(7/16)	0.462
$\eta\dot{V}_E$ 90,%	9.8±3.2	(5/15)	10.5±2.1	(7/15)	0.484
$\eta\dot{V}_E$ 75,%	9.3±3.0	(5/14)	10.3±2.3	(7/17)	0.266
$\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E 100, $L \cdot \log L^{-1}$	2.1±0.7	(1/4)	2.5±0.6	(1/4)	0.100
$\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E 90, $L \cdot \log L^{-1}$	2.0±0.7	(1/4)	2.4±0.6	(1/4)	0.060
$\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E 75, $L \cdot \log L^{-1}$	1.9±0.7	(1/4)	2.3±0.6	(1/4)	0.031
\dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ <i>slope</i>	27.2±1.4	(18-42)	33.1±5.7	(23-44)	0.005
\dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ <i>intercepto</i>	5.3±1.9	(3-10)	1.7±3.6	(-9/5)	<0.001

Abreviações: $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E *slope* : taxa constante de CO₂; $\eta\dot{V}_E$: eficiência ventilatória; \dot{V}_E : ventilação minuto. Significativo $p < 0.05$ comparando DPOC vs ICC.

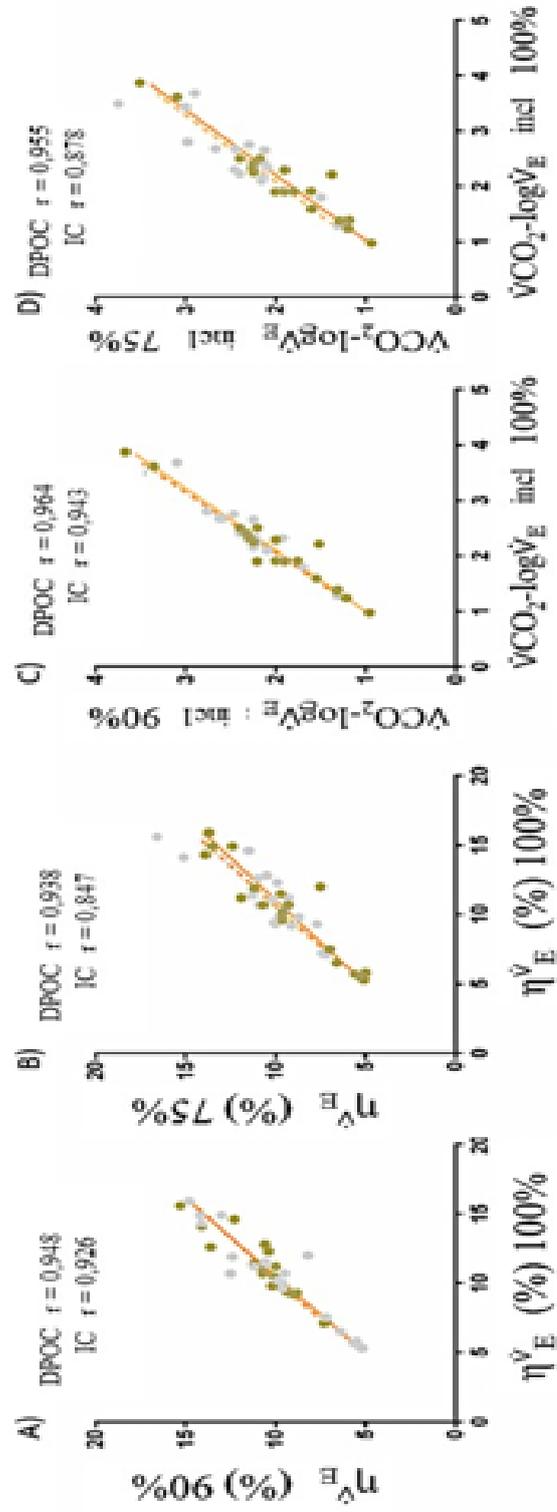
Figura 4 - Diagrama de caixa com a representação dos valores médios e distribuição de percentil 5-95 para \dot{V}_{E-VO_2} slope, \dot{V}_{E-VO_2} intercepto e $n\dot{V}_{E-VO_2}$. Comparação DPOC (círculos ócres) vs ICC (círculos cinzas)



7.3 Eficiência ventilatória no desempenho submáximo

A Tabela 5 e a Figura 5 ilustram resultados comparativos de $\eta\dot{V}_E$ em 100%, 90% e 75% do tempo total de exercício assim como a relação com $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$. Nos exercícios de intensidade submáxima, apenas os que correspondiam à fração de 75% $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E slope demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre DPOC e ICC (1.9 ± 0.7 L \cdot min $^{-1}$ vs 2.3 ± 0.6 L \cdot min $^{-1}$, respectivamente, Tabela 5, $p<0.05$). Contudo, a correlação entre os valores em 100% do tempo total de exercício e aquelas em 90% e 75% foram fortes para $\eta\dot{V}_E$ e $\dot{V}CO_2$ -log \dot{V}_E slope ($r>0,850$ para todos, Figura 5 A, 5 B, 5 C e 5 D, respectivamente).

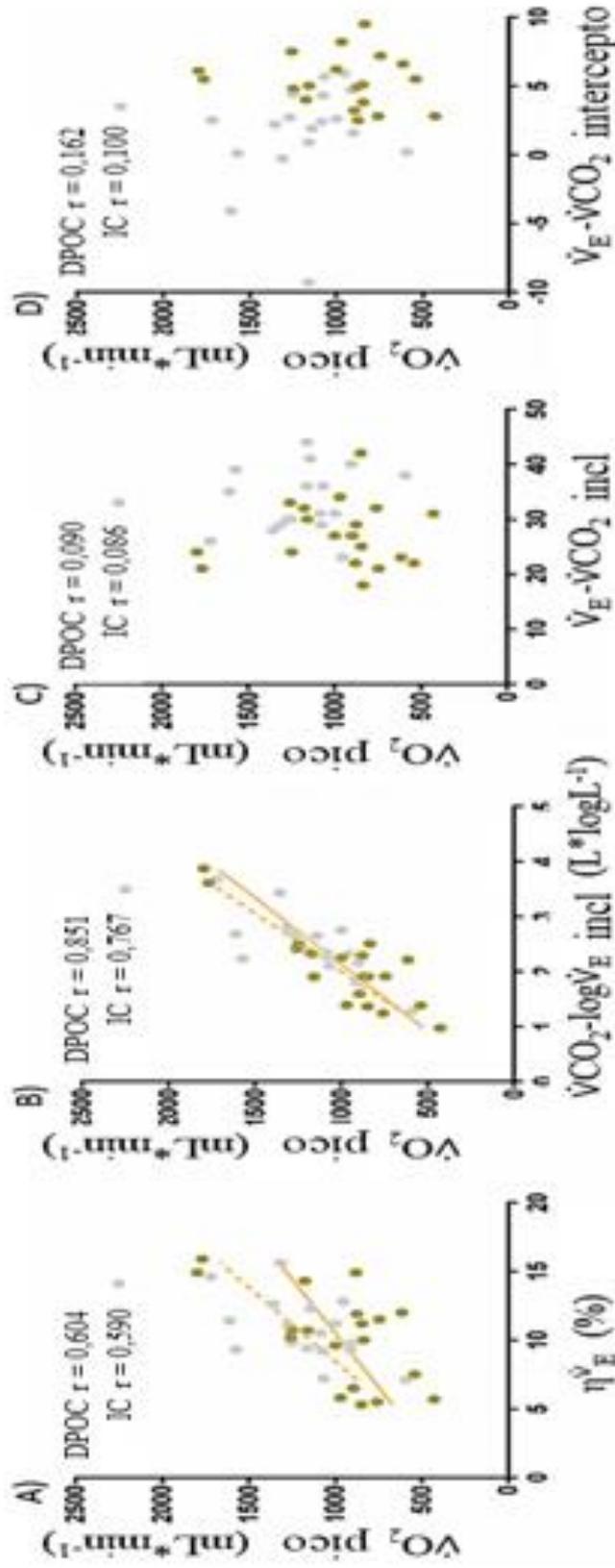
Figura 5 - Gráficos de dispersão das correlações entre 100% dos dados do período total do exercício para $\dot{V}E$ e $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}E$ (inclim.), e os submáximos respectivos 90% e 75% dos dados do teste completo original, comparando DPOC (círculos ôcres) e ICC (círculos cinzas)



7.4 Eficiência ventilatória e $\dot{V}O_2$ pico

A Figura 6 representa a apresentação gráfica de correlações separadas entre $\eta\dot{V}_E$ e $\dot{V}O_2$ pico, e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}O_2$ pico. A potência do coeficiente de correlação para $\eta\dot{V}_E$ e $\dot{V}CO_2\text{-}\log\dot{V}_E$ *slope* com $\dot{V}O_2$ pico foi moderada a alta para DPOC e ICC ($r=0.604/r=0.590$ e $r=0.851/r=0.767$, $p<0.001$ para todos, Fig. 6 A e 6 B, respectivamente). Contudo, a correlação entre $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *intercepto* com $\dot{V}O_2$ pico resultaram estatisticamente não significativas para DPOC e ICC ($r=0.090/r=0.086$, e $r=0.162/r=0.100$, $p>0.05$ para todos, Fig. 6 C e 6 D), respectivamente.

Figura 6 - Gráficos de dispersão das correlações entre $\dot{V}O_2$ pico e $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope (inclim.) (A), $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto (B), $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E$ slope (inclim.) (C) e $\eta\dot{V}_E$ (D) para DPOC (círculos ócres) e ICC (círculos cinzas)



8 DISCUSSÃO

Este é a primeira pesquisa a detalhar aspectos comparativos da $\eta\dot{V}_E$ entre pacientes portadores de DPOC e ICC ajustados por idade, sexo e capacidade de exercício. Algumas descobertas importantes compreenderam: 1-Considerando as diferenças marcantes entre os grupos para o $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope*, os dados mencionados apontam que não há diferenças significativas na $\eta\dot{V}_E$ entre os grupos quando não existe diferenças consideráveis para $\dot{V}O_2$ pico; 2-Moderada a forte correlação da $\eta\dot{V}_E$ com $\dot{V}O_2$ pico nos grupos de pacientes com DPOC e ICC, contrastando com $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* cujos resultados não correlacionaram com o $\dot{V}O_2$ pico em qualquer dos grupos. O novo índice ($\eta\dot{V}_E$) demonstrou ter potencial de utilidade clínica como um indicador de eficiência ventilatória do exercício em doenças avançadas das vias aéreas e que comprometem a mecânica ventilatória, em que há dificuldades no uso dos limiares tradicionais para interpretação de variáveis como $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope*.

8.1 Determinantes da ineficiência ventilatória em ICC e DPOC

Pacientes portadores de ICC e DPOC possuem múltiplas fontes fisiopatológicas que podem acionar ventilação excessiva durante o exercício, mesmo que em baixas intensidades. Dois motivos são comuns a ambos os grupos: aumento da razão entre o espaço morto e o volume corrente (V_D/V_T) e o drive neural ventilatório anormalmente exacerbado para uma mesma taxa de trabalho, devido ao consumo metabólico tecidual (NEDER, ROCHA, BERTON, O'DONNELL, 2019). Entretanto, a influência desses fatores na redução da eficiência ventilatória não é particularmente presenciada do mesmo modo quando confrontamos $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ *slope* entre os grupos de DPOC e ICC.

Microangiopatia arterial tem sido incriminada como fator principal no aumento do V_D/V_T em DPOC leve (O'DONNELL; NEDER; ELBEHAIRY, 2016; ELBEHAIRY, *et al.*, 2015), enquanto nos casos mais avançados a perda de volume do leito vascular e destruição dos espaços aéreos resultados pela exposição a longo prazo a hiperinsuflação dinâmica (HD), associados à taquipneia acionada pela HD, amplia o espaço morto total proporcionando maior ineficiência ventilatória (NEDER *et al.*, 2015; NEDER *et al.*, 2019). A HD diminui o volume inspiratório de reserva, limita a expansão de V_T , contribuindo para aumentar o V_D/V_T , aumentando assim o drive neural ventilatório, podendo causar comprometimento do débito

cardíaco, e associada à mecânica ventilatória alterada pode mascarar qualquer efeito no \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope* (O'DONNELL *et al.*, 2016; O'DONNELL *et al.*, 2014).

Nos pacientes portadores de ICC, particularmente os que apresentam frações de ejeções reduzidas (ICFER), o prejuízo na $\eta\dot{V}_E$ está robustamente relacionada à hiperexcitabilidade crônica do sistema nervoso simpático, resultante das disfunções nas vias de sinalizações dos quimiorreceptores, barorreceptores, mecanorreceptores e metaborreceptores (VAN ITERSON *et al.*, 2017; WEATHERALD, *et al.*, 2017; AGOSTONI; GUAZZI, 2017; PIEPOLI *et al.*, 1999). Além disso, a incapacidade de V_D/V_T reduzir e normalizar no início do exercício, somado ao aumento no V_D/V_T devido ao incremento da relação V/Q resultante do menor débito cardíaco (menor perfusão capilar pulmonar) e heterogeneidade, associado à respiração rápida e superficial (taquipneia), participam de modo importante do excesso de perda da eficiência ventilatória nesta população (AGOSTONI; GUAZZI, 2017).

8.2 Ineficiência ventilatória para ICC e DPOC no desempenho máximo

Análises comparativas do \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope* e \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *intercepto* entre pacientes portadores de DPOC e ICC reportados na literatura têm sido conflitantes, e possivelmente devido à falta de pareamento adequado quanto à capacidade clínica e funcional para o exercício (AGOSTONI; GUAZZI, 2017; SMITH *et al.*, 2019). Quando um bom pareamento entre os grupos DPOC e ICC é realizado, existem evidências de que quando o $\dot{V}O_2$ *pico* é superior a 16 mL/min/kg, o \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope* não difere entre os dois grupos, diferentemente do \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *intercepto* que no grupo DPOC foi marcadamente maior do que no da ICC, sugerindo maior perda na eficiência ventilatória na ICC (TEOPOMPI *et al.*, 2014). Quando utilizamos os cálculos de $\eta\dot{V}_E$ em grupos bem pareados quanto a idade, sexo, aspectos clínicos e capacidade de exercício, a eficiência ventilatória foi bastante parecida em ambos os grupos.

8.3 Ineficiência ventilatória submáxima e $\dot{V}O_2$ *pico*

Pesquisas pregressas têm relatado correlações significativas entre frações de 50%, 75% e 90% com 100% do tempo total do exercício, do início ao pico, para o OUES, e demonstraram coeficientes de correlação idêntica a encontrada para $\eta\dot{V}_E$ (VAN LAETHEM, DE SUTTER, PEERSMAN, CALDERS, 2009; BABA *et al.*, 1996), sendo essa mais uma opção para calcular eficiência ventilatória com finalidade clínica em pessoas com limitações físicas e/ou intelectuais (MENDONÇA, BORGES, WEE, FERNHALL, 2018).

Uma multiplicidade de pesquisas demonstraram perfeita sintonia para correlação moderada entre $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2 \text{ slope}$ e $\dot{V}O_2 \text{ pico}$ para DPOC e ICC (NEDER *et al.*, 2015; CLARK *et al.*, 1994; TABET *et al.*, 2003; DAVIES *et al.*, 1991; GUAZZI *et al.*, 2014), apesar de algumas correlações lineares negativas terem sido encontradas (MOORE, *et al.*, 2007; CLARK *et al.*, 1997; GUAZZI *et al.*, 2005). Os pacientes portadores de DPOC do fenótipo obstrutivo de classificações predominantemente mais avançadas (GOLD III-IV) possuem correlações mais fracas (NEDER *et al.*, 2015). Acreditamos que em nossa pesquisa, o intervalo estreito para ambas as variáveis em um número relativamente pequeno de pacientes seja responsável pela ausência de correlações significativas entre $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2 \text{ slope}$ e $\dot{V}O_2 \text{ pico}$ para DPOC e ICC, porém, as variáveis $\dot{V}CO_2\text{-log}\dot{V}_E \text{ slope}$ e $\eta\dot{V}_E$ demonstraram correlações moderadas/fortes com $\dot{V}O_2 \text{ pico}$. Cogitamos a hipótese de que a taxa de remoção de $\dot{V}CO_2$ para cada aumento de 10 vezes na \dot{V}_E seria mais proporcionada pela capacidade aeróbica máxima do que pela relação $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$. Futuras pesquisas com números maiores de pacientes são necessárias para decifrar os mecanismos envolvidos nestes processos.

8.4 Pontos fortes, limitações do estudo e implicações clínicas

Algumas limitações e pontos fortes desta pesquisa precisam ser discutidos. Pela primeira vez expõe-se uma nova abordagem para cálculo de eficiência ventilatória em grupos muito bem pareados, para duas doenças pandêmicas, e que apesar de diferenças fisiopatológicas marcantes que asseguram relação $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2$ anormal durante exercício incremental, a eficiência ventilatória pode ser muito similar. Esses dados despertam uma nova oportunidade para pesquisas comparativas com fins prognósticos, por exemplo, o índice $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}CO_2 \text{ slope}$ que tem sido considerado importante marcador prognóstico para IC, mas ainda com poucos estudos em pacientes com DPOC, pelas razões expostas anteriormente. Além do mais, o benefício adicional é poder avaliar pessoas com limitações físicas e/ou intelectuais através da análise submáxima da eficiência ventilatória. Como limitação da pesquisa, julgamos o desafio de um inovador cálculo matemático para o novo índice ($\eta\dot{V}_E$), mas, com certeza, cálculos automatizados poderiam ser de utilidade clínica. Pensando nisso, foi desenvolvido um programa-R de acesso gratuito protegido por códigos, para cálculos diretos da taxa constante de remoção de CO_2 e $\eta\dot{V}_E$ (GitHub®).

9 CONCLUSÃO

Foi demonstrado pela primeira vez, em nossa pesquisa, que quando avalia-se a eficiência ventilatória do exercício pelo índice $\eta\dot{V}_E$ e é confrontada entre grupos de pacientes portadores de DPOC e ICC bem pareados por idade, sexo e capacidade aeróbica, essa variável não difere significativamente entre os grupos. Devido à redução de eficiência ventilatória não poder ser analisada utilizando os mesmos referenciais de limiares de anormalidades para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope* de ICC para DPOC, essa pesquisa preliminar proporciona subsídios que sustentam o uso do índice $\eta\dot{V}_E$ em estudos de comparações de eficiência ventilatória em grupos de pacientes com doenças obstrutivas avançadas que comprometem as vias aéreas e a mecânica ventilatória. Esse novo índice seria particularmente útil nos casos de sobreposição DPOC com ICC, quando teoricamente, a ineficiência ventilatória da ICC poderia ser mascarada por restrições ventilatórias da DPOC, reduzindo o poder avaliativo prognóstico para \dot{V}_E - $\dot{V}CO_2$ *slope*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-RAHM, A. H. *et al.* Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 20, n. 7, p.1139-1145, July, 2018. DOI 10.1002/ejhf.1160.

AGOSTONI, P. *et al.* Gas diffusion and alveolar –capillary unit in chronic heart failure. **Eur Heart J.** v. 27, n. 21, p. 2538-2543, Nov., 2006.

AGOSTONI, P.; APOSTOLO, A.; SCIOMER, S. Evolution of the concept of ventilatory limitation during exercise. Combining the pneumologist and cardiologist point of view. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v. 179, n. 2-3. p.127-128, 2011.

AGOSTONI, P.; GUAZZI, M. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure: some fresh news into the roadmap of heart failure with preserved ejection fraction phenotyping. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 19, n. 12, p. 1686-1689, 2017.

AGUILLAR, I. N. Alterações da VE/VCO₂ e OUES durante exercício progressivo máximo em pacientes com insuficiência cardíaca. 56p., 2019. Dissertação (Mestrado) – UNIFESP, São Paulo, 2019.

ALBUQUERQUE, D. C. *et al.* I registro brasileiro de insuficiência cardíaca - aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares (BREATHE). **Arq. Bras. Cardiol.**, 104, n. 6, p.433-442, 2015.

ANTHONY, C. P; THIBODEAU, G. A. Aparato respiratório. *In:* ANTHONY, C. P; THIBODEAU, G. A. **Anatomia y fisiologia**. 10. ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1983. cap.17, p. 440-469.

APOSTOLO, A. *et al.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. **Int. J. Cardiol.** v.189, p.134-140, 2015.

ARBEX, E. F. *et al.* Exercise ventilation in COPD: influence of systolic heart failure. **COPD**, v. 13, n. 6, p. 693-699, May., 2016. DOI: 10.1080/15412555.2016.1174985.

ARENA, R. *et al.* The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockage. **Int. J. Cardiol.**, v. 138, n. 2, p. 16-173, Jan., 2010. DOI 10.1016/j.ijcard.2008.08.010.

ARENA, R.; HUMPHREY, R. Comparison of ventilator expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. **Am. Heart J.**, v.143, n.3, p.427-432, 2002.

BABA, R. *et al.* Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 28, n. 6, p.1567-1572, 1996.

BABB, T. G. *et al.* Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. **J. Appl. Physiol.**, v. 70, n. 1, p. 223-230, Jan., 1991. DOI: 10.1152/jappl.1991.70.1.223. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010380/>. Acesso em: 30 dez. 2021.

BALKISSOON, R. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. **Med. Clin. North Am.**, v. 95, n. 6, p. 1125-1141, 2011.

BARBARA, C; CARMO, M. M; RENDAS, A. B.; ÁVILA, R. Controlo da ventilação. **Acta Médica Portuguesa**, v. 8, p. 433-440, 1995. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/2725/2115>. Acesso em: 30 dez. 2021.

BARBERIS, C.; MOUILLAC, B.; DURROUX, T. Structural bases of vasopressin/ oxytocin receptor function. **J. Endocrinol.**, v. 156, n. 2, p. 223-229, Feb., 1988. DOI 10.1677/joe.0.1560223.

BARBOSA, G. W. S. Impactos do tabagismo na morfofisiologia cardiopulmonar e eficiência ventilatória em indivíduos com insuficiência cardíaca. 2022. Tese (Doutorado) – UFMS, Campo Grande, MS, 2022.

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr.**, v. 23, n. 4, p.629-643, jul./ago., 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000400013. Acesso em: 30 dez. 2021.

BARRET, L. K.; SINGER, M.; CLAPP, L. H. Differential effects of vasopressin and norepinephrine on vascular reactivity in a long-term rodent model of sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 35, n. 10, p. 2337-2343, Oct., 2007.

BELMAN, M. J.; BOTNICK, W. C.; SHIN, J. W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 153, n. 3, p. 967-975, 1996. DOI 10.1164/ajrccm.153.3.8630581. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630581/>. Acesso em: 30 dez. 2021.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, p. e67 - e492, Jan. 2018. DOI <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.

BERGER, A. J; MITCHELL, R. A.; SEVERINGHAUS, J. W. Regulation of respiration-First of Three Parts. **N. Eng. J. Med.**, v. 297, n. 2, p. 92-97, July 14,1977a.

BERGER, A. J; MITCHELL, R. A.; SEVERINGHAUS, J. W. Regulation of respiration-Second of Three Parts. **N. Eng. J. Med.**, v. 297, n. 3, p. 138-143, July 21,1977b.

BERGER, A. J; MITCHELL, R. A.; SEVERINGHAUS, J. W. Regulation of respiration-Third of Three Parts. **N. Eng. J. Med.**, v. 297, n. 4, p. 194-201, July 28,1977c.

BEVILACQUA, F.; *et al.* Fisiopatologia dos distúrbios do aparelho respiratório. *In:* BEVILACQUA, F.; *et al.* (org.). **Fisiopatologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1989a. cap. 5, p. 183-248.

BEVILACQUA, F.; *et al.* Fisiopatologia dos distúrbios do aparelho cardiovascular. *In:* BEVILACQUA, F.; *et al.* (org.). **Fisiopatologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1989b. cap. 6, p. 299-307.

BIRNBAUMER, M. Vasopressin receptors. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 11, n. 10, p. 406-410, Dec., 2000. DOI 10.1016/s1043-2760(00)00304-0. PMID: 11091117.

BLAUSTEIN, M. P.; KAO, J. P. I.; MATTESON, D. R. Unconventional neurotransmitters modulate many complex physiological responses. *In:* BLAUSTEIN, M. P.; KAO, J. P. I.; MATTESON, D. R. **Cellular physiology and neurophysiology**. 2nd. ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby, 2012. chapter 13, p. 202-203.

BOCCHI, E. A. *et al.* Nitric oxide inhalation reduces pulmonary tidal volume during exercise in severe chronic heart failure. **Am. Heart J.**, v. 134, n. 4, p. 737-744, 1997.

BOCCHI, E. A. Situação Atual das Indicações e Resultados do Tratamento Cirúrgico da Insuficiência Cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 63, n. 6, p. 523-530, 1994.

BORGHI-SILVA, A. *et al.* Efeitos agudos da aplicação do BIPAP® sobre a tolerância ao exercício físico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Rev. Bras. Fisioter.**,v. 9, n. 3, p. 273-280, 2005.

BORLAUG, B. A.; NISHIMURA, R. A.; SORAJJA, P.; LAM, C.S.; REDFIELD, M. M. Exercise hemodynamics enhance diagnostic of early heart failure with preserved ejection fraction. **Circ. Heart Fail.**, v. 3, n. 5, p.588-595, Sept. 2010.

BROOKS, G. A. The lactate shuttle during exercise and recovery. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 18: p. 360-368, 1986.

BROUWERS, F. P. *et al.* Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. **Eur. Heart J.**, v. 34, n. 19, p. 1424-1431, May, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470495/>. Acesso em: 20 jul. 2022.

BRUCE, R. M.; JOLLEY, C.; WHITE, M. J. Control of exercise hyperpnoea: Contributions from thin-fibre skeletal muscle afferents (Review Article). **Experimental Physiology**, v. 104, p. 1605-1621, 2019.

BULLER, N. P.; POOLE-WILSON, P. A. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. **Br. Heart J.**, v. 63, p. 281-283, 1990. DOI 10.1136/hrt.63.5.281.

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

CANDIA, A. M.; VILLACORTA JUNIOR, H.; MESQUITA, E. T. Ativação imuno-inflamatória na insuficiência cardíaca (Artigo de Revisão). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 89, n. 3, set., 2007. DOI <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001500009>.

CEIA, F. *et al.* Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA Study. **Eur. J. Heart Fail**, v. 4, n. 4, p.531-539, Oct. 2002. DOI [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00034-X).

CELLI, B. R. *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. **Eur. Respir. J.**, v. 23, n. 6, p. 932-946, 2004.

CESTARI, V. R. F. *et al.* Distribuição espacial de mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil, 1996-2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 118, n. 1, p. 41-51, 2022. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-118-01-0041/0066-782X-abc-118-01-0041.x55156.pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

CLARK, A. L.; SWAN, J. W; LANEY, R.; CONNELLY, M.; SOMERVILLE, J.; COATS, A. J. The role of right and left ventricular function in the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. **Circulation**, v. 89, n. 5, p. 2062-2069, 1994.

CLARK, A. L.; VOLTERRANI, M.; SWAN, J. W.; COATS, A. J. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. **Heart**, v. 77, n. 2, p.138-146, 1997.

CLAUSELL, N.; VIEGAS, J. R. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: COSTA PEREIRA, E. M. **Insuficiência cardíaca**. 1. ed. Rio de Janeiro, RJ: MEDBOOK – Editora Científica, 2012. p.09-23.

CLELAND, J. G. F. *et al.* Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for Heart Failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. **Eur. Heart J.**, v. 39, n. 1, p.26-35, Jan. 2018. DOI 10.1093/eurheartj/ehx564.

CLELAND, J. G. F. *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. **Eur. Heart J.**, v. 27, n. 19, p. 2338-2345, Oct., 2006. DOI 10.1093/eurheartj/ehl250.

CRITERIA COMMITTEE, NEW YORK HEART ASSOCIATION, INC.: Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6. ed. Boston: Little Brown and Co., 1964.

DAMATTO, R. L.; CEZAR, M. D. M.; SANTOS, P. P. Minieditorial: controle da temperatura corporal durante o exercício físico. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 112, n. 5, p.543-544, maio, 2019. DOI <https://doi.org/10.5935/abc.20190081>. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2019000500543&script=sci_arttext&tlang=pt. Acesso em: 21 jul. 2022.

DATASUS – Indicadores de dados Básicos Brasil-2007. – Indicadores de mortalidade, de morbidade e fatores de risco Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/matriz.htm> Acesso em: 20 out. 2021.

DATASUS. Indicadores e dados básicos Brasil-2009. – Indicadores de mortalidade, de morbidade e fatores de risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/matriz.htm>. Acesso em: 20 out. 2021.

DAVIES, S. W.; EMERY, T. M.; WATLING, M. I.; WANNAMETHEE, G.; LIPKIN, D.P. Acritical threshold of exercise capacity in the ventilator response to exercise in heart failure. **Br. Heart J.**, v.65, n. 4, p.179-183, 1991.

DAVIS, J.A.; SORRENTINO, K.M.; NINNESS, E.M.; PHAM, P.H.; DORADO, S.; COSTELLO, K.B. Test-retest reliability for two indices of ventilatory efficiency measured

during cardiopulmonar exercise testing in healthy men and women. **Clin. Physiol. Funct. Imaging.**, v.26 (3): p.191-6, May 2006. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2006.00674.x

DE ANGELIS, K.; BRASILEIRO SANTOS, M. S.; IRIGOYEN, M.C. sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Rev. Soc. Cardiol. RS. (SOCERGS)**, Ano III n. 3, p.01-07, Set-Out-Nov-Dez., 2004.

DEUTCH, A. Y. Neurotransmitters. *In*: SQUIRE, L. R. *et al.* (Eds). **Fundamental neuroscience**. 4th. ed. Waltham, MA: Academic Press, 2013. p.117-138.

ELBEHAIRY, A. F.; CIAVAGLIA, C. E.; WEBB, K. A.; GUENETTE, J. A.; JENSEN, D.; MOURAD, S. M.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Canadian Respiratory Research Network, Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 191, n. 12, p.1384-1394, 2015.

ENGHOFF, H. Volumeninefficax. BermekungenzurFrage des shadlichenRaumes. Upsala Laekarefoeren. **Foerh**, v. 44, p.191-218, 1938.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur. Heart J.** v. 42, p.3599-3726, 2021.

ESLER, M. *et al.* Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. **Physiol. Rev.**, v. 70, n. 4, p. 963-985, Oct. 1990.

ESLER, M.; KYE, D. Sympathetic nervous system activation in essencial hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 35, n. 7 (Suppl 4), p. S1-7, 2000.

FERREIRA, E. V. M. *et al.* 1-Teste cardiopulmonar de exercício na DPOC: indo além do consumo máximo de oxigênio = Cardiopulmonaryexercisetesting in COPD patients: beyond maximal oxygenuptake. **J. Brasil. Pneum.**, v. 38, n. 5, p. 539-540, 2012.

FLETCHER, C. M. Standardized questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). **BMJ**, v. 2: p. 1662, 1960.

FLORAS, J. S. Alterations in He Sympathetic and Parassympathetic Nervous Systems in Heart Failure. *In*: MANN, D. L. **Heart failure: A companion to Braunwald's heart disease**. [S. l.]: Elsevier-Saunders, 2011. ch.16, p. 254-278.

FLORAS, J. S. Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. **Ann. NY. Acad. Sci.** v. 940, p. 500-513, 2001.

FOLGERING, H. Studying the control of breathing in man. **Eur. Respir. J.**, v. 1, p. 651-660, 1988.

FROELICHER, V. F. *et al.*. Fisiologia básica do exercício. *In: FROELICHER, V. F. et al. Exercício e o coração.* 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. cap.1, p. 1-10.

GABRIEL, B. M.; ZIERATH, J. R.. The limits of exercise physiology: From performance to health. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 5, p. 1000-1011, May, 2017. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.018.

GOLD. **Global Initiative for chronic obstructive lung disease – 2020 REPORT.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Fontana, WI [USA]: GOLD, 2020. Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

GOLD. **Global Initiative for chronic obstructive lung disease – 2022 REPORT.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Illinois, [USA]: GOLD, 2022. Disponível em: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

GOTTSCHALL, C. A. M. Determinantes do Desempenho Cardíaco. *In: GOTTSCHALL, C. A. M. Dinâmica cardiovascular: Do miócito à maratona.* Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.: Do miócito à maratona. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. V, p. 120-139.

GOTTSCHALL, C. A. M. Determinantes do Desempenho Cardíaco. *In: GOTTSCHALL, C. A. M. Dinâmica cardiovascular: Do miócito à maratona.* Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. VI, p. 140-167, 2005.

GOTTSCHALL, C. A. M. Determinantes do Desempenho Cardíaco. *In: GOTTSCHALL, C. A. M. Dinâmica cardiovascular: Do miócito à maratona.* Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. VII, p. 168-193.

GRAHAM, B. L. *et al.* “Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung” (in eng). **Eur Respir J**, v. 49, n. 1, 2017. DOI 10.1183/13993003.E0016-2016.

GRASSI, G. *et al.* Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. **Circulation**, v. 92, n. 11, p. 3206-3211, Dec. 1995. DOI

10.1161/01.cir.92.11.3206. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7586305/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L. P. Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. **J. Clin Invest.**, v. 56, n. 1, p. 56-64, 1975.

GUAZZI, M. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing – What Is Its Value? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 70, n. 13, p. 1618-1636, Sept. 2017. DOI 10.1016/j.jacc.2017.08.012.

GUAZZI, M.; LABATE, V.; CAHALIN, L. P.; ARENA, R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. **Eur. J. Prev. Cardiol.**, v. 21, n. 7, p. 847-854, 2014.

GUAZZI, M.; MYERS, J.; ARENA, R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.1, n.10, p.1883-1890, 2005.

GUAZZI, M.; REINA, G.; TUMMINELLO, G.; GUAZZI, M. D. Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients. **Eur. J. Heart Fail.**, v.7, n. 6, p.1017-1022, 2005. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.009.

GUAZZI, M; REINA, G; TUMMINELLO, G; GUAZZI, M. D. Exercise ventilation inefficiency and cardiovascular mortality in heart failure: the critical independent prognostic value of the arterial CO₂ partial pressure. **Eur. Heart J.**, v. 26, n. 5, p.472-480, 2005.

GUIMARÃES, G. V.; CARVALHO, V. O. Cardiorespiratory test in healthy and cardiopathic children. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. 340-341, 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000400013>.

GUS, I. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca. In: COSTA PEREIRA, E. M. **Insuficiência cardíaca**. 1.ed. MEDBOOK. Rio de Janeiro: Editora Científica, 2012.

GUYATT, G. H. *et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. **Thorax**, v. 42, n. 10, p. 773-778, Oct., 1987.

GUYENET, P. G. **The sympathetic control of blood pressure**. 2006. Thesis (Doc. Pharmacology) – Department of Pharmacology, University of Virginia, Charlottesville, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. O Sistema Nervoso Autônomo e a Medular da Adrenal. *In*: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. [S. l.]: Jackson: Elsevier, 2011. cap.60, p. 771-783.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Regulação nervosa da circulação e o controle rápido da pressão arterial. *In*: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Jackson, MS (EUA): Elsevier, 2011. cap.18, p. 213-233.

HABENDANK, D.; *et al.* Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. **Eur. J. Appl. Physiol. and Occup. Physiol.**, v. 77, n. 5, p. 421-426, 1998.

HAWKINS, N. M; VIRANI, S; CECONI, C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. **Eur. Heart J.**, v. 34, n. 36, p.2795-2803, Sept. 2013.

HERDY, A. H. *et al.* Teste cardiopulmonar de exercício: fundamentos, aplicabilidade e interpretação. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, n. 5, p. 467-481, 2016.

HERDY, A. H; UHNLERDORF, D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 96, n. 1, p. 54-59, 2011.

HSIA, D. *et al.* Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. **Eur. Respir. J.**, n. 34, n. 3, p. 605-615, Sept. 2009. DOI 10.1183/09031936.00069408. Epub 2009 Mar 12. PMID:19282347.

HUNT, S. A *et al.* ACC/AHA. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. **Circulation**, v. 112, n. 12, p. e154-e235, 2005. DOI <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586>.

IRIGOYEN, M. C.; LACCHINI, S.; DE ANGELIS, K; MICHELINI, L. C. Fisiopatologia da hipertensão. O que avançamos? **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 13, n. 1: p. 20-45, jan.-fev., 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-364516>. Acesso em: 20 jul. 2021.

IWANAGA, Y. *et al.* Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure. **Circulation**, v. 104, n. 5, p. 606-612, July, 2001. DOI <https://doi.org/10.1161/hc3101.092201>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc3101.092201/>. Acesso em: 21 jun. 2022.

JOHN, S. T. *et al.* Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information

from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. **Circulation**, v. 96, n. 10, p.3294-3299, 1997.

JOHNSON, B. D. *et al.*. Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise – The Exercise Tidal Flow-Volume Loop. **CHEST**, v. 116, n. 2, p. 488-503, 1999.

JOHNSON, B. D.; BECK, K. C; OLSON, L. J.; O'MALLEY, K. A.; ALLISON, T. G.; SQUIRES, R. W.; GAU, G. T. Ventilatory constrains during exercise in patients with chronic heart failure. **CHEST**, v. 117, n. 2, p. 321-332, Feb., 2000.

JONES, N. L.; ROBERTSON, D. G.; KANE, J. W. Difference between end-tidal and arterial PCO₂ in exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 47, p. 954-960, 1979.

JONES, P. W. *et al.* Development and first validation of the COPD Assessment Test. **Eur. Respir. J.**, v. 34, n. 3, p. 648-654, Sept., 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720809/>. Acesso em: 21 jun. 2022.

JONES, P. W. *et al.*. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 145, n. 6, p. 1321-1327, June, 1992.

KAM, P.; WILLIAMS, S.; YOONG, F. F. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. **Anaesthesia**, v. 59, n. 10, p. 993-1001, Oct., 2004. DOI 10.1111/j.1365-2044.

KAMINSKY, D. A. Neurochemical control of exercise hyperpnea. *In*: KAMINSKY, D. A. **Netter collection of medical illustrations: respiratory system**. 2. ed. EUA: Saunders, 2011. p. 47-79.

KARA, T.; NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. **Acta Physiol. Scand.**, v. 177, n. 3, p. 377-384, 2003.

KETEYIAN S.J.; BRAWNER, C.A.; EHRMAN, J.K.; IVANHOE, R.; BOEHMER, J.P.; ABRAHAM, W.T., et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. **Chest.**, 138 (4): 950-5, 2010. DOI: 10.1378/chest.09-2624.

KIRKPATRICK, J. N.; VANNAN, M. A.; NARULA, J.; LANG, R. M. Echocardiography in heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, n. 5, p.381-396, July, 2007. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.048.

KUMAR, R.; BAKER, K. M.; PAN, J. Activation of Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *In*: MANN, D. L. **Heart failure**: A companion to Braunwald's heart disease. [S. l.]: Elsevier-Saunders, 2011. ch.09, p.134-151.

KUSUMOTO, F. M. Distúrbios cardiovasculares: doenças do coração. *In*: McPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da Doença** – Uma introdução à Medicina Clínica. 5. ed. [S. l.]: McGrawHill, 2007. cap.10, p. 221-255.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology (in eng), **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 18, n. 12, p. 1440-1463, Dec., 2005. DOI 10.1016/j.echo.2005.10.005.

LEWIS, G. D. *et al.* Pulmonary Vascular Hemodynamic Response to Exercise in Cardiopulmonary Disease. **Circulation.**, v. 128, n. 13, p. 1470-1479, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667>. Acesso em: 15 fev. 2022.

LEWIS, G. D. *et al.* Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. **Circ. Heart Fail.** v. 4, p. 276-285, 2011.

LEWIS, N. P. *et al.* The ventilatory cost of exercise compared in chronic heart failure and chronic renal anaemia. **Quarterly J. Med.**, v. 84, n. 303, p. 523-531, 1992.

LIND, F. G. Respiratory drive and breathing pattern during exercise in man. **Acta Physiol. Scand.**, v. 533, p.1-47, 1984.

LOPES, R. B.; BRITTO, R. R.; PARREIRA, V. F. Padrão Respiratório durante o exercício – revisão literária. **R. Bras. Ci. e Mov.**, v. 13, n. 2, p. 153-160, 2005.

LOPEZ, A. P. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. **Eur. Respir. J.**, v. 27, n. 2, p.397-412, Feb, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452599/>. Acesso em: 21 jun. 2022.

LUND, L. H. *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 20, n. 8, p. 1230-1239, 2018. DOI 10.1002/ehf.1149.

MANN, D. L. Activation of Inflammatory Mediators in Heart Failure. *In*: MANN, D. L. **Heart failure**: A companion to Braunwald's heart disease. [S. l.]: Elsevier-Saunders, 2011. ch.11, p.163-184.

MATSUO, H. *et al.* Effect of menstrual cycle and gender on ventilator and heart rate responses at the onset of exercise. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 90, p. 100-108, 2003.

MENDONCA, G. V; BORGES, A.; WEE, S. O; FERNHALL, B. Oxygen uptake efficiency slope during exercise in adults with Down syndrome, **J. Appl. Res. Intellect. Disabil.**, v. 31, n. 5, p. 897-904, 2018.

MESQUITA, E. T. Fisiopatologia e etiopatogenia da IC. *In*: MESQUITA, E. T *et al.* **Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca da SBC**. Avanços na Prática Clínica da Insuficiência Cardíaca Descompensada. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda, 2002. cap. 3, p. 43-58.

MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. *In*: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 36, p. 571-593.

MILLER, M. R, *et al.* "Standardisations of spirometry" (in eng). **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319-338, Aug., 2005, DOI 10.1183/09031936.05.00034805.

MISHIMA, T. *et al.* Effects long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 35, n. 1; p. 222-229, 2000.

MOORE, B.; BRUBAKER, P. H.; STEWART, K. P.; KITZMAN, D.W. VE/VCO₂ slope in older heart failure patients with normal versus reduced ejection fraction compared with age-matched healthy controls. **J. Card. Fail.**, v. 13, n. 4, p. 259-262, 2007.

MOURA, L. Z. *et al.* Quimiossensibilidade durante exercício na insuficiência cardíaca: respostas ventilatórias, cronotrópicas e neurohormonais. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, n. 3, p. 381-391, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5Qmxh89WxmpDKzwFj4fktJj/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2022.

MULLER, P. T.; ORRO, G. G; BARBOSA, G. W.; SARAIVA, E. A new ventilatory efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD smokers. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v. 289 (2021) 103670. DOI 10.1016/j.resp.2021.103670.

MULLER, P. T.; SARAIVA, E. F. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. **Clin. Physiol. Funct. Imaging**, v. 41, n. 1, p.103-109, 2021.

MURRAY, C. J. *et al.*. Global burden of disease 2005: call for collaborators. **Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 109-110, July, 2007. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61064-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61064-2/fulltext). Acesso em: 21 jul. 2022.

MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. **Lancet**, v. 349, p. 1436-1442, 1997.

MYERS, J. *et al.* . The lowest V_E/V_{CO_2} ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. **J. Card. Fail.**, v. 15, n. 9, p.756-762, 2009.

NATTIE, E; LI, A. Central chemoreceptors: locations and functions. **Comprehensivephysiology**, v. 2, n. 1, p. 221-254, jan. 2012. DOI:10.1002/cphy.c100083. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802370/pdf/nihms766032.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2022.

NAYOR, M. *et al.* Clinical and Hemodynamic Associations and Prognostic Implications of Ventilatory Efficiency in Patients with Preserved Left Ventricular Systolic Function. **Circulation: Heart Failure**, v.13, n. 5, May, 2020.

NEDER, J. A *et al.*. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. **Eur Respir. J.**, v. 45, n.2, p. 377-387, Feb., 2015. DOI: 10.1183/09031936.00135514.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p.719-727, 1999.

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

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; O'DONNELL, D. E. Respirando demais! Ineficiência ventilatória e dispnéia ao esforço na hipertensão pulmonar. **J. Bras. Pneumol.** , v. 48 , n. 1, 02 páginas, 2022. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2022_48_1_3644_portugues.pdf. Acesso em: 21 jul. 2022.

NEDER, J. A.; DI PAOLO, M.; O'DONNELL, D. E.; PALANGE, P. On the complexities of measuring exercise "ventilatory efficiency" in obstructive lung diseases. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 2; p. 280-282, Nov., 2020. DOI: 10.1002/ppul.24556.

NEDER, J. A.; ROCHA, A.; BERTON, D. C.; O'DONNELL, D. E. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. **Clin. Chest Med.**, v. 40, n. 2, p. 421-438, 2019.

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; MARILLIER, M.; BERNARD, A. C.; O'DONNELL, D. E. Network. Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are superior to Breathing Reserve in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD. **C.O.P.D.**, v. 16, n. 2, p.174-181, 2019.

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; MULLER, P. T.; ELBEHAIRY, A. F.; ROCHA, A.; PALANGE, P.; O'DONNELL, D. E. Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annals ATS**, v. 14, n. 1; p. 22-29, July, 2017.

NEDER, J. A.; NERY, L. E. Teste de exercíciocardiopulmonar. **J. Pneumol.**, v.28 (supl 3), p. S166-S205, out., 2002.

NEGRÃO, C. E. Pressão parcial de gases no exercício físico. **Rev. Paul. Educ. Fís.**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 27-32, 1988.

NGUYEN, Q. T. *et al.* Endothelin A receptor blockage causes adverse left ventricular remodeling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. **Circulation**, v. 98, n. 21 p. 2323-2330, 1998. DOI <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.21.2323>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.98.21.2323>. Acesso em: 20 dez. 2021.

NICHOLLS, J. G. *et al.* Cellular and molecular biochemistry of synaptic transmission: Neurotransmitters. In: NICHOLLS, J. G. *et al.* **From neuron to brain**. 4th. ed. Sunderland, MA: Snader Associates, 2001. p. 244-247.

NORONHA FILHO, A. J. Bronquite crônica e enfizema pulmonar (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) – DPOC. In: SILVEIRA, I. C.. **O pulmão na prática médica** – sintoma, diagnóstico e tratamento. 4. ed. Rio de Janeiro: EPUBMed, 2005. cap.34, p. 265-276.

O'DONNELL, D. E.; ELBEHAIRY, A. F.; FAISAL, A.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A.; MAHLER, D. A. “Exertional dyspnoea in COPD: The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing”. **Eur. Respir. Rev.**, v. 25, n. 141, p.333-347, Sept., 2016.

O'DONNELL, D. E.; LAVENEZIANA, P.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. **Clin. Chest Med.**, v. 35, n. 1, p.211-223, 2014.

O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A.; ELBEHAIRY, A. F. Physiological impairment in mild COPD. **Respirology**, v. 21, n. 2, p. 211-223, 2016.

O'DONNELL, D. E.; REVILL, S. M.; WEBB, K. A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, n. 5, p. 770-777, Sept., 2001. DOI 10.1164/ajrccm.164.5.2012122.

OFIR, D. *et al.*. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 177, n. 6, p. 622-629, 2008.

OLSON, T. P. *et al.*. Influence of locomotor muscle afferent inhibition on the ventilator response to exercise in heart failure. **Exp. Physiol.**, v. 9, n. 2, p. 414-426, 2014.

OLSON, T. P.; JOHNSON, B. D.; BORLAUG, B. A. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. **JACC Heart Fail.**, v. 4, n. 6, p.490-498, June, 2016.

OLSON, T. P.; SNYDER, E. M.; JOHNSON, B. D. Exercise-disordered breathing in chronic heart failure. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, v. 34, n. 4, p.194-201, 2006.

OPIE, L. H.; HEUSCH, G. Myocardial Reperfusion: Stunning, Hibernation, and Preconditioning. *In*: OPIE, L. **Heart physiology – from cell to circulation**. 4th. ed. [S. l]: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ch.19, p.574-598.

OPIE, L. Heart Failure: Neurohumoral Responses. *In*: OPIE, L. **Heart physiology – from cell to circulation**. 4th. ed. [S. l]: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ch.16, p. 485-522.

OWAN, T. E.; REDFIELD, M. M. Epidemiology of diastolic heart failure. **Progress in Cardiovascular Diseases.**, v. 47, n 5, p. 320-332, Mar.-Apr., 2005. DOI 10.1016/j.pcad.2005.02.010.

PAEK, D.; McCOOL, F. D. Breathing patterns during varied activities. **J. Appl. Physiol.**, v. 73, p.887-893, 1992.

PALACIOS-CALENDER, M. *et al.* Endogenous NO regulates superoxide production at low oxygen concentrations by modifying the redox state of cytochrome c oxidase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v.101, p.7630-7635, 2004.

PARAZZI, P. L. F. *et al.* Ventilatory Efficiency in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Disease Makers*. **Hindawi Publishing Corporation**, v. 2015, Article ID 546891, 10 pages, May, 2015. DOI 10.1155/2015/546891.

PATERSON, D. J. Defining the neurocircuitry of exercise hyperpnoea. **The Journal of Physiology**, v. 592, p. 433-444, Sept. 2014. DOI 10.1113/jphysiol.2013.261586. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930430/pdf/tjp0592-0433.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2022.

PATERSON, D. J. Potassium and ventilation in exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 72, p. 811-820, 1992.

PAULUS, W. J. *et al.* How to diagnose diastolic HF: a consensus statement on the diagnosis of HF with normal left ventricular ejection fraction by the HF and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. **Eur. Heart J.**, v. 28, n. 20, p.2539-2550, Apr., 2007. DOI 10.1093/eurheartj/ehm037.

PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **Journal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p.397-406, 2007.

PHILLIPS, D. B.; COLLINS, SÉ; STICKLAND, M. K. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. **Front Physiol**, v. 11, n. 659, p. 1-10, 2020. DOI: 10:3389/fphys.2020.00659.

PIEPOLI, M.; PONIKOWSKI, P.; CLARK, A. L.; BANASIAK, W.; CAPUCCI, A.; COATS, A. J. S. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. **American Heart Journal**, v. 137, n. 6; p. 1050-1056, 1999.

PIMENTEL, M.; ZIMERMAN, L. I.; ROHDE, L. E. Estratificação do Risco de Morte Súbita na Insuficiência Cardíaca de Etiologia Não Isquêmica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 103, n. 4, p. 248-357, 2014.

PONIKOWSKI, P. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur. Heart J.**, v. 37, n. 27, p. 2129-2200, Aug., 2016. DOI: 10.1002/ejhf.592.

PORT, J. D.; SUCHAROV, C.; BRISTOW, M. R. Activation of Adrenergic Nervous Systems in Heart Failure. *In*: MANN, D. L. **Heart failure: A companion to Braunwald's heart disease**. [S. l.]: Elsevier-Saunders, 2011. ch.10, p.152-162.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. Respiração Durante o Exercício. *In*: POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício** – teoria e aplicação ao condicionamento e desempenho. 3. ed. São Paulo: Manole, 2000.

PRENDERGAST, T. J.; RUOSS, S. J. Doença pulmonar. *In*: McPHEE, S. J; GANONG, W.F. **Fisiopatologia da doença** – uma introdução à Medicina Clínica. 5. ed. [S. l.]: McGrawHill, 2007. cap. 9, p. 187-220.

RAMOS, R. P.; ALENCAR, M. C.; TREPTOW, E.; ARBEX, F.; FERREIRA, E. M.; NEDER, J. A. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing (in eng). **Pulm. Med.**, v. 2013, p. 1-25, 2013. DOI doi.org:10.1155/201/359021.

RASSI, S. *et al.* Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, n. 4, p. 309-313, 2005.

REMME, W. J. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy. **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 17; p.349-360, July, 2003.

ROBERTSON, H. T. Dead space: the physiology of wasted ventilation. **Eur. Respir. J.**; v. 45, p. 1704-1716, 2015. DOI: 10.1183/09031936.00137614. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/45/6/1704>. Acesso em 21 jul. 2022.

ROCHA, A. *et al.* Excess Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure Overlap. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. **Am. J. Respir. Crit.Care Med.**, v. 196, n. 10, p.1264-1274, 2017.

ROCHA, J. A. **Interação da atividade autônoma e resposta imunomoduladora na fase aguda do infarto agudo do miocárdio experimental**. 2013. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

ROCHA, N. N. *et al.* Análise da função ventricular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica avançada pela ressonância magnética. **Arq. Brasil. Cardiol.**, v. 83, n. 4, p. 320-331, 2004.

ROSCANI, M. G.; MATSUBARA, L. S.; MATSUBARA, B. B. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 5, p. 694-702, 2010.

RUBANYI, G. M.; ROMERO, J. C; VANHOUTTE, P. M. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. **Am. J. Physiol.**, v. 250, n. 6 (part 2), p. 1145-1149, 1986. DOI 10.1152/ajpheart.1986.250.6.H1145.

SAKAI, S. *et al.* Inhibitions of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. **Nature**, v. 384, n. 6607, p. 353-355, Nov., 1996.

SANDOVAL, A. E. P. Introdução a fisiologia do exercício – principais mecanismos. *In*: SANDOVAL, A. E. P. **Medicina do esporte**: princípios e práticas. Porto Alegre: Artmed, 2005.

SARMENTO, P. M. *et al.* Acutely decompensated heart failure: characteristics of hospitalized patients and opportunities to improve their care. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 25, n. 1, p. 13-27, 2006.

SAWYER, D. B.; LIANG, C. S.; COLUCCI, W. S. Oxidative and Nitrosative Stress in Heart Failure. *In*: MANN, D. L. **Heart failure**: A companion to Braunwald's heart disease. [S. l.]: Elsevier-Saunders, 2011. ch.12, p.185-197.

SERRA, S. O valor da eficiência. **Revista do DERC**, v. 18, n. 3, p.74-76, 2012.

SHEEL, A. W.; TAYLOR, J. L.; KATAYAMA, K. The hyperpnoea of exercise in health: Respiratory influences on neurovascular control. **Experimental Physiology**, v. 105, n. 12, p.1984-1989, Dec. 2020. DOI 10.1113/EP088103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034952/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

SILVA, L. B. *et al.* Peptídeo Natriurético Tipo-B e Doenças Cardiovasculares. **Arq. Brasil. Cardiol.**, v. 81, n. 5, p.529-534, 2003.

SIMÕES E SILVA, A. C.; PINHEIRO, S. V. B; SANTOS, R. O. S. Peptídeos e interação coração-rim. **Rev. Bras. Hipertens.**, v.15 n, 3, p.134-143, 2008.

SINGH, K. *et al.* Regulation of cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes and microvascular endothelial cells. Role of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/ERK2) and STAT1 alpha. **J. Biol. Chem.**, v. 271, n. 2, p.1111-1117, Jan., 1996. DOI 10.1074/jbc.271.2.1111.

SKLAR, A. H.; SCHRIER, R. W. Central nervous system mediators of vasopressin release. **Physiological Reviews**, v. 63, n. 4, p. 1243-1280, 1983. DOI doi.org/10.1152/physrev.

SMITH, J. R. *et al.*. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. **Int. J. Cardiol.**, v. 274, p. 232-236, Sept. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.007>. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)30979-3/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)30979-3/fulltext). Acesso em: 22 jul. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, vol 28, supl. 3, outubro 2002.

SOLOMON, S. D. *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. **N. Engl. J. Med.**, v. 381, p. 1609-1620, 2019. DOI 10.1056/NEJMoa1908655.

SOLOMON, S. D. *et al.* Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Eur. Heart J.**, v. 37, n. 5, p.455-462, Feb., 2016. DOI 10.1093/eurheartj/ehv464.

SORIANO, J. B.; ZIELINSKI, J.; PRICE, D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet**, v. 374, n. 9691, p. 721-732, 29, Aug. 2009.

STEIN, R. Teste cardiopulmonar de exercício: noções básicas sobre o tema. **Rev. Soc. Cardiol. R.S.**, ano XV, n. 9, p. 1- 4, set./out./nov./dez., 2006. Disponível em: <https://www.yumpu.com/pt/document/read/14730601/teste-cardiopulmonar-de-exercicio-nocoes-basicas-sobre-o-tema>. Acessoem: 15 jul. 2022.

TABET, J. Y; BEAUVAIS, F.; THABUT, G.; TARTIÈRE, J. M.; LOGEART, D.; COHEN-SOLAL, A. Acritical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v.10, n. 4, p .267-272, 2003.

TEOPOMPI, E. *et al.* Ventilatory response to carbon dioxide output in subjects with congestive heart failure and in patients with COPD with comparable exercise capacity. **Respir. Care**, v. 59, n. 7, p. 1034-1041, July, 2014.

THADANI, U. D. H. O. Congestive Heart Failure. *In*: KAUFMAN, C. E.; McKEE, P. A. **Essentials of pathophysiology**. [S. l.]: Little, Brown and Company, 1996. ch. 10, p.91-99.

THIRAPATARAPONG, W.; ARMSTRONG, H. F.; BARTELS, M. N. Comparison of cardiopulmonary exercise testing variables in COPD patients with and without coronary artery disease. **Heart Lung**, v. 43, n. 2, p.146-151, Mar-Apr. 2014.

THIRAPATARAPONG, W.; ARMSTRONG, H. F.; THOMASHOW, B. M.; BARTELS, M. N. Differences in gas exchange between severities of chronic obstructive pulmonary disease. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v.186, n. 1, p. 81-86, Mar., 2013.

THURLBECK, W. Fisiopatologia da doença pulmonar Obstrutiva Crônica. *In*: THURLBECK, W. Doença pulmonar obstrutiva crônica (Clínicas de Doenças Pulmonares – HODGKIN, JE. Editor). [S. l.]: Interlivros Edições, 1990. v.11, p.385-398.

TOLLE, J. J. *et al.* Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v.118, n. 21, p. 2183-2189, Nov., 2008. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.108.787101/>. Acessoem 01 jan. 2022.

TUMMINELLO, G.; GUAZZI, M.; LANCELLOTTI, P.; PIÉRARD, L. A. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. **Eur. Heart. Journal**, v. 28, n. 6, p. 673-678, Mar., 2007. DOI 10.1093/eurheartj/ehl404. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124197/>. Acesso em 01 jan. 2022.

TUMMINELLO, G.; LANCELLOTTI, P.; LEMPEREUR, M.; D'ORIO, V.; PIERARD, L. A. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. **Eur. Heart J.**, v. 28, n. 5, p. 569-574, Mar., 2007. DOI 10.1093/eurheartj/ehl561. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314112/>. Acesso em 01 jan. 2022.

VALENTE, B. T. *et al.* Thoracic fluid content – a possible determinant of ventilatory efficiency in patients with heart disease. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 30, n. 9, p. 711-716, Sept., 2011. DOI: 10.1016/S0870-2551(11)70014-2.

VAN ITERSON, E. H.; JOHNSON, B. D.; BORLAUG, B. A; OLSON, T. P. Physiological dead space and arterial carbon dioxide contributions to exercise ventilatory inefficiency in patients with reduced or preserved ejection heart failure. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 19, n. 12, p.1675-1680, 2017.

VAN LAETHEM, C.; DE SUTTER, J.; PEERSMAN, W.; CALDERS, P. Intratest reliability and test-retest reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in healthy participants. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v.16, n. 4, p.493-498, 2009.

VIRANI, S. S. *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 141, n. 9, p. e139 - e596, Mar., 2020. DOI 10.1161/CIR.0000000000000757. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>. Acesso em 22 jul. 2022.

WARD, S. A. Control of the exercise hyperpnoea in humans: a modeling perspective. **Respiration Physiology**, v. 122, n. 1-2, p. 149-166, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034568700001560>. Acesso em 22 jul. 2022.

WARD, S. A. Exercise physiology: exercise hyperpnea. **Current Opinion in Physiology**, v. 10, p. 166-172, Aug., 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468867319300963>. Acesso em 22 jul. 2022.

WEATHERAL D. J.; SATTLER, C.; GARCIA, G.; LAVENEZIANA, P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. **Eur. Respir. J.**, v. 51, e1700860, Feb. 2017. DOI 10.1183/13993003.00860-2017.

WEST, J. B. Respiración. *In*: DVORKIN, M. A. **Best y Taylor**: bases fisiológicas de la práctica médica. 10. ed. Buenos Aires: Panamericana, 1982. p. 873-952.

WEST, J. B. **Respiratory physiology** – the essentials. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

WHIPP, B. J.; WARD, S. A.; WASSERMAN, K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 129 (Suppl), p. S17-S20, 1984.

YOSHIDA, T.; TUDER, R. M. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. **Physiol. Rev.**, v. 87, n. 3, p. 1047-1082, July, 2007.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: *APLICAÇÃO DE UM NOVO ÍNDICE DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA: COMPARAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.*

Pesquisador: GERSON GATTASS ORRO DE CAMPOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44517121.0.0000.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.894.734

Apresentação do Projeto:

O projeto propõe estudar a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e a Insuficiência Cardíaca (IC), patologias muito frequentes no mundo, responsáveis por grande índice de mortalidade e que possuem sintomas que são facilmente confundidos. O projeto aponta a necessidade de uso de parâmetros não invasivos que possam distinguir estrategicamente uma patologia da outra. Neste estudo serão comparados índices VE/VCO₂ slope, VE/VCO₂ intercepto, VE/VCO₂ nadir e eficiência ventilatória (V E,%), como parâmetro de discriminação de pacientes portadores de DPOC e IC, além da avaliação prognóstica. O projeto irá avaliar pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou Insuficiência Cardíaca (IC) sem descompensações há pelo menos 30 dias que serão submetidos a entrevista, exames de ecocardiograma, espirometria e posteriormente, teste de exercício cardiopulmonar, para obtenção de parâmetros como equivalente ventilatório de CO₂ (VE/VCO₂) slope, VE intercepto e calculada a eficiência ventilatória (V E,%), e comparar estes parâmetros tentando discriminar pacientes portadores de DPOC de IC.

Objetivo da Pesquisa:

Aplicar um novo índice de eficiência ventilatória: comparação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Insuficiência Cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos apontados: Inerentes ao Teste de Exercício cardiopulmonar(dor no peito, cansaço, desmaio,

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ; Prédio das Pró-Reitorias ; Héracles Maymone ; 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (87)3345-7187 Fax: (87)3345-7187 E-mail: oepoonep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.694.734

arritmias e muito raramente morte), porém minimizados pela experiência e treinamento do pesquisador principal que é cardiologista, bem como toda equipe participante capacitada, estrutura e suporte preparados para qualquer intercorrência.

Benefícios citados: Definir qual o melhor dentre os índices VE/VCO₂ slope, VE/VCO₂ intercepto, VE/VCO₂ nadir e eficiência ventilatória (VE, %), para discriminação de pacientes portadores de DPOC e IC, além da avaliação prognóstica, para se poder oferecer a melhor abordagem, otimização terapêutica e mento destes pacientes, resultando em maior sobrevida desta população

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional e unicêntrico, prospectivo, não randomizado. Caráter acadêmico, realizado para a obtenção do título de Doutorado. Sem Patrocinador. País de origem: Brasil. Número de participantes incluídos no Brasil: 38, divididos em dois grupos. Versão 2 esclareceu pendências anteriores descrevendo as etapas realizadas, seus riscos, formas de apoio prestado pela equipe de pesquisa e adequações no projeto e TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados adequadamente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise do projeto e documentação apresentados, o presente CEP deliberou pela aprovação do projeto de pesquisa.

Antes de iniciar a coleta de dados, o CEP solicita ao pesquisador que apresente NOTIFICAÇÃO apresentando as seguintes alterações:

- 1) Adequar a formatação do TCLE para que as rubricas se encontrem ao final de cada folha.
- 2) Caso outros pesquisadores da equipe apliquem o TCLE, seus contatos devem ser disponibilizados no termo.
- 3) Ao apreciar a resposta sobre o número de participantes, é de entendimento do CEP que há um grupo piloto (n=4) e outro grupo que incorporará os demais participantes da pesquisa (n=38). Portanto, solicita-se que o pesquisador atualize na Plataforma Brasil o número total de participantes (n=42).

Considerações Finais a critério do CEP:

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

- 1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa científica intitulada “COMPARAÇÃO DE ÍNDICES NÃO INVASIVOS DE EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA OU REDUZIDA”, conduzida pelo pesquisador Gerson GattassOrro de Campos, no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), sob a orientação do Professor Dr Paulo de Tarso Guerrero Müller. Os objetivos desta pesquisa são avaliar através de testes diagnósticos, métodos não invasivos de avaliação da sua respiração, que possam diferenciar sintomas como falta de ar aos esforços e até mesmo ao repouso, intolerância ao exercício, fraqueza muscular e fadiga em pessoas portadoras de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Insuficiência Cardíaca, para que possamos tentar discriminar uma doença da outra, podendo melhorar o tratamento e com isso oferecer melhor qualidade de vida e maior tempo de vida.

Sua participação não é obrigatória, e se já estiver envolvido na pesquisa, poderá desistir a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento. Sua pesquisa não será remunerada e nem trará gastos aos participantes. Você só será incluído nesta pesquisa após assinar voluntariamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Fica garantido pelo pesquisador, o custo da passagem de ônibus para transporte aos locais da pesquisa, por julgamento do próprio pesquisador e/ou para aqueles que por necessidades, pedirem o reembolso das passagens de ônibus ou alimentação. Não fique com dúvida, por favor, pergunte ao responsável pelo estudo.

Você está sendo selecionado para esta pesquisa por ter Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, livre de crises há pelo menos 30 dias, ou Insuficiência Cardíaca compensada, em uso contínuo de seus medicamentos, e deverá ser capaz de assoprar através de um bocal em um aparelho que mede os gases que saem dos pulmões, e definir o grau da doença pulmonar, andar de bicicleta com uma máscara facial e caminhar numa esteira.

_____ Rubrica Participante

_____ Rubrica Pesquisador

Sua avaliação será realizada em três visitas: a primeira consulta física por DPOC no Ambulatório de Pneumologia será considerada a primeira visita onde rotineiramente é aplicado um questionário (dados demográficos – nome, idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea, doenças existentes, medicamentos em uso, tabagismo) e realizada avaliação médica (história da doença, sintomatologias, exame clínico geral), e serão selecionados para realizar os testes de função pulmonar (espirometria e teste de difusão) para se avaliar o grau de sua doença pulmonar. Não será gravada. Sabemos que a primeira consulta e avaliações poderão trazer ansiedade, angústias, medo da doença, inseguranças, que tentaremos amenizar com orientações, acolhimento, e medicamentos se necessário. Essa etapa será realizada no Ambulatório de Pneumologia-HUMAP, pelos pesquisadores Gerson Gattass Orro de Campos, Gisele Walter, Rodrigo Kock e Tiago Rodrigues de Lemos Augusto.

Na segunda visita, realizar-se-á exame de Ecocardiograma (ultrassom do coração) em repouso, no Ambulatório de Cardiologia do HUMAP pela pesquisadora Ana Cristina Wanderley Xavier, para se avaliar a função do seu coração.

Na terceira visita, realizar-se-á um Teste de Exercício Cardiopulmonar em Bicicleta, com esforço progressivo a cada 2 minutos, usando uma máscara facial para analisar os gases que saem dos pulmões, avaliar se está existindo obstrução ou alguma anormalidade na saída dos gases dos pulmões. Essa etapa será realizada no Ambulatório de Pneumologia-HUMAP, pelos pesquisadores Gerson Gattass Orro de Campos, Gisele Walter, Rodrigo Kock e Tiago Rodrigues de Lemos Augusto. Esse laboratório possui toda a infraestrutura e recursos para dar segurança ao exame.

No Teste da Bicicleta Cardiopulmonar será respeitado o seu cansaço. Eventualmente você poderá sentir dores no peito, falta de ar, dores nas pernas, tontura, arritmias e cair (esteira). Fique tranquilo, se você solicitar ou o examinador notar qualquer anormalidade que possa colocar em risco sua vida, o exame será interrompido imediatamente. O pesquisador principal, Gerson Gattass Orro de Campos é cardiologista com larga vivência e experiência neste exame. Serão tomadas todas as precauções para que você não corra riscos. Casos de mortes são muito raros. Todos os pesquisadores envolvidos nessas fases estão treinados para prestar atendimentos e garantir a segurança dos participantes em caso de eventualidades.

_____ Rubrica Participante

_____ Rubrica Pesquisador

Os exames realizados no Hospital Universitário-HUMAP, e no caso de uma eventualidade de emergência, dispõe de pronto-socorro, maqueiros para remoção adequada para atendimento e as despesas ocorrerão dentro do Sistema Único de Saúde-SUS. Caso haja algum dano decorrente da pesquisa, será garantida assistência imediata, integral, bem como orientações, acompanhamento, tratamentos gratuitos pelo tempo necessário, e indenizações/ressarcimento conforme Resolução CNS 466/2012.

Todos os dados obtidos nesta pesquisa serão confidenciais e os pesquisadores envolvidos se comprometem a tornar públicos nos meios acadêmicos e científicos, os resultados consolidados, sem mencionar qualquer identificação dos participantes, assegurando seu sigilo, exceto por força de lei, Comitê de Ética independente e órgãos governamentais regulamentadores. Todos os dados serão guardados pelo pesquisador principal, em arquivos físicos e digitais, por 5 anos, e depois serão excluídos.

Todos os achados encontrados nos seus exames serão informados a você, mesmo que seja excluído em alguma das etapas. .

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final de cada folha deste documento, em duas vias de igual teor, sendo uma cópia sua e a outra do pesquisador responsável, colocando seu nome e identidade, que serão mantidos em sigilo.

Seguem os telefones e endereço institucional dos pesquisadores responsáveis e do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, onde você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação nele, agora ou a qualquer momento. Pesquisadores Gerson Gattass Orro de Campos, celular (067) 99984-4099, email: gersonorro@yahoo.com.br, ou Paulo de Tarso Guerrero Müller, celular (067) 99291-0441, Ambulatório de Pneumologia/Hospital Universitário/UFMS, e COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA/UFMS (CEP), Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-Reitorias “Hércules Maymone” – 1º andar, CEP: 79070-900. Campo Grande – MS., email: cepconep.propp@ufms.br ; telefone (067) 3345-7187; atendimento ao público: 7:30-11:30 hs matutino, e 13:30-17:30 hs vespertino.

_____ Rubrica Participante
 _____ Rubrica Pesquisador.

APÊNDICE A – Artigo aceito para publicação Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2023-0578.R1

De: Carlos Rochitte (onbehalfof@manuscriptcentral.com)

Para: gersonorro@yahoo.com.br; paulo.muller@ufms.br

Data: quinta-feira, 18 de janeiro de 2024 às 09:22 AMT

Dear Mr. Campos:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach" in its current form for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Send the following forms below completed and signed to revista@cardiol.br and inform the Manuscript ID:

Transfer of Author's Copyright

Statement of Potential Conflict of Interest

Author Contribution

Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights

All forms can be accessed at <https://abocardiol.org/en/publication-forms/>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,

Dr. Carlos Rochitte

Editor-in-Chief

rochitte@cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



ABC Cardiol Journal

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

Journal:	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>
Manuscript ID	ABC-2023-0578.R1
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Heart Failure
Type of Study:	Single-center Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.:	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronic heart failure, Ventilatory efficiency, Exercise intolerance, Cardiopulmonary exercise testing

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>

APÊNDICE B – Artigo publicado no periódico Respiratory Physiology & Neurobiology

Respiratory Physiology & Neurobiology 209 (2021) 103670



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Physiology & Neurobiology

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

Short communication

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

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

ARTICLE INFO

Keywords:
Smokers
Lung diffusion capacity
Ventilatory efficiency
Accuracy
Exercise

ABSTRACT

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

1. Introduction

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

2. Material and methods

2.1. Participants and study design

This prospective study strictly follows good medical practices and the Helsinki declaration and was approved by the ethical committee of our institution (CAE number 5003015.1.0000.0021). We assessed current smokers and included individuals who failed to achieve any spirometric criteria for airflow limitation (FEV_1/FVC ratio, FEV_1 , and $FEF_{25-75\%}$). In addition, subjects with D_{LCO} below the lower limit of normality (LLN) were included. Among other inclusion criteria were aged over 30 years, tobacco consumption >10 pack-years and, clinical stability for at least 30 days. Exclusion criteria included COPD, heart failure, asthma, neuromuscular/orthopedic dysfunction, or any comorbidity that could interfere with exercise, except for controlled systemic hypertension. Consecutively enrolled subjects were scheduled over a maximum of two weeks.

2.2. Pulmonary function testing (PFTs)

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

* Corresponding author at: Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79000-090, Campo Grande, Brazil.

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

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

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

Available online 1 April 2021

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

Table 1

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

Results	Smokers DLco \geq LLN	Smokers DLco < LLN	p-value
Clinical characteristics			
Age, yrs	54 \pm 0(41–69)	54 \pm 7(46–66)	0.049
Sex (M/F), n	0/7	6/9	0.715
Weight, kg	74 \pm 10(55–99)	60 \pm 15(52–96)	0.140
Height, cm	165 \pm 7(153–176)	164 \pm 9(151–100)	0.000
BMI, kg m ⁻²	27 \pm 4(22–34)	25 \pm 4(19–36)	0.135
Pack-year	49 \pm 35(20–144)	41 \pm 16(25–80)	0.034
mMRC, units	0.3 \pm 0.5(0–1)	0.4 \pm 0.7(0–2)	0.910
Hb, g%	15 \pm 1(13–17)	15 \pm 2(12–17)	0.570
Lung function			
FEV ₁ , (% Pred)	95 \pm 14(60–122)	93 \pm 12(96–120)	0.611
FVC, (% Pred)	97 \pm 11(74–114)	95 \pm 12(91–123)	0.664
FEV ₁ /FVC, %	79 \pm 6(70–88)	78 \pm 5(70–89)	0.030
FEF _{25–75%} , (% Pred)	121 \pm 47(60–107)	119 \pm 33(70–172)	0.740
DLco, mL min mmHg	25 \pm 5(18–33)	19 \pm 4(10–24)	<0.001
DLco, %pred	95 \pm 10(81–115)	71 \pm 9(52–80)	<0.001
Kco, mL min mmHg L	4.7 \pm 0.4(4.1–5.4)	3.9 \pm 0.7(3.5–6.1)	<0.001
Kco, %pred	100 \pm 11(83–120)	81 \pm 11(65–112)	<0.001
TLC, %pred	94 \pm 10(63–123)	95 \pm 14(74–121)	0.064
RV, %pred	90 \pm 43(21–140)	90 \pm 32(46–153)	0.962
RV/TLC, %	29 \pm 10(10–47)	30 \pm 0(20–45)	0.009
R5	3.2 \pm 0.7(2.3–4.6)	3.3 \pm 0.9(1.9–4.9)	0.900
R20	3.1 \pm 0.5(2.4–4.3)	3.0 \pm 0.5(2.3–4.0)	0.460
R20-R5	-0.1 \pm 0.7(-1.4/0.9)	-0.3 \pm 0.9(-1.7/1.2)	0.562
X5	-1.1 \pm 0.1(-2/5)	-1.1 \pm 0.3(-1.7/-0.6)	0.792
Cardiopulmonary exercise testing			
V _{O₂} , L min	1.6 \pm 0.4(1.14–2.60)	1.4 \pm 0.4(0.0–2.2)	0.142
V _{O₂} , mL min ⁻¹ kg ⁻¹	22 \pm 5(15–32)	21 \pm 5(13–31)	0.560
V _{O₂} , % pred	101 \pm 17(65–129)	94 \pm 10(52–130)	0.250
Power, watts	105 \pm 22(73–161)	92 \pm 23(49–130)	0.110
Power, %pred	83 \pm 10(66–112)	74 \pm 11(52–94)	0.030
HR, beats min ⁻¹	146 \pm 13(123–174)	137 \pm 14(106–159)	0.156
V _{O₂} /HR, mL beat ⁻¹	11.3 \pm 2.4(8–15)	10.4 \pm 3.3(6–18)	0.399
SAP, mm Hg	194 \pm 21(150–220)	174 \pm 35(130–230)	0.071
DAP, mm Hg	109 \pm 32(60–135)	97 \pm 15(70–130)	0.134
V _E , L min ⁻¹	56 \pm 15(41–92)	51 \pm 12(30–73)	0.256
V _T , L	1.9 \pm 0.5(1.2–3.0)	1.5 \pm 0.4(0.0–2.2)	0.001
f _R , breaths min ⁻¹	32 \pm 5(23–41)	34 \pm 5(22–42)	0.297
V _E /V _{O₂}	35 \pm 5(20–50)	40 \pm 15(30–70)	0.229
V _E /V _{CO₂}	30 \pm 3(25–39)	32 \pm 2(20–37)	0.030
P _{ET} CO ₂ , mm Hg	40 \pm 4(31–47)	30 \pm 3(34–44)	0.132
Δ IC (peak-rest), L	-0.1 \pm 0.261(-0.5/0.4)	13 \pm 309(-0.6/0.4)	0.435
IC/TLC, %	57 \pm 15(25–83)	49 \pm 7(37–63)	0.000
SpO ₂ , %	97 \pm 0.0(96–98)	97 \pm 0.7(96–98)	0.021
Borg score (breathlessness)	7 \pm 3(5–10)	7 \pm 2(5–9)	0.796
Borg score (leg fatigue)	7 \pm 3(5–10)	8 \pm 1(6–10)	0.190
V_E-V_{CO₂} and Ventilatory Efficiency			
V _E -V _{CO₂} nadir	27 \pm 2(24–32)	20 \pm 2(25–32)	0.036
V _E -V _{CO₂} slope	27 \pm 3(23–33)	20 \pm 3(21–32)	0.000
CO ₂ output constant-rate, L	3.3 \pm 0.7(2.3–4.5)	2.0 \pm 0.0(1.6–4.2)	0.030
η V _E , %	14 \pm 2(9–18)	12 \pm 3(7–15)	0.004

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

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

2.3. Cardiopulmonary exercise testing (CPET)

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

volume (V_T) components were measured using a Vmax™ 29 Encore metabolic system (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA), integrated to an electromagnetic braked cycle ergometer, model Vspring200p (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA).

2.4. Data analysis and statistics

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

Table 2
ROC and Logistic Regression modeling results for V_E/VCO_2 nadir, V_E/VCO_2 slope, and ηV_E for correct classification of smokers with $D_{Lco} < LLN$.

Statistics	Value
Receiver O. Curve	
V_E/VCO_2 nadir	
Cut-off	26
Sensitivity,%	80
Specificity,%	67
AUC, $\cdot 10^{-2}$	73*
V_E/VCO_2 slope	
Cut-off	27
Sensitivity,%	80
Specificity,%	72
AUC, $\cdot 10^{-2}$	73*
ηV_E , %	
Cut-off	13
Sensitivity,%	87
Specificity,%	73
AUC, $\cdot 10^{-2}$	82**
Logistic Regression	
<i>Model 0</i>	
V_E/VCO_2 nadir, %	73
<i>Model 1</i>	
V_E/VCO_2 slope, %	73
<i>Model 3</i>	
(ηV_E) , %	77
<i>Model 4</i>	
V_E/VCO_2 nadir + ηV_E , %	77
<i>Model 5</i>	
V_E/VCO_2 slope + ηV_E , %	77

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

* $p=0.030$.

** $p=0.002$.

(b) as the CO_2 output constant-rate (CO_2 -CR). Thus, ventilatory efficiency could be calculated as $\eta V_E = (CO_2\text{-CR}/MVV \text{ predicted} - 0.22 - 0.963) \cdot 100$. A detailed description was recently published (Muller and Saraiva, 2021). Groups with $D_{Lco} \geq LLN$ and $D_{Lco} < LLN$ were compared with standard t-tests or the Mann-Whitney test for unpaired comparisons. Receiver Operating Characteristics (ROC) with respective sensitivity/specificity were determined. Considering a null hypothesis for value 0.600 and a value of 0.780 for the alternative hypothesis for a sample size estimative based on the area under the curve design (AUC), 14 subjects per group would attain a power of 0.81 for a type I error = 0.05. In addition, we performed a logistic regression using as a criterion the proportion of correct classification (PCC) for the $D_{Lco} < LLN$ group. The

higher the value, the better the model.

3. Results

Thirty smokers aged 54 ± 8 ($D_{Lco} \geq LLN$) and 54 ± 7 ($D_{Lco} < LLN$) were included ($p = 0.849$), comprising fifteen with $D_{Lco} < LLN$. Only lower peak work-rate (33 ± 10 vs 74 ± 11 % pred, $p = 0.03$) and higher peak V_E/VCO_2 (30 ± 3 vs 32 ± 2 , $p = 0.03$) were found in the $D_{Lco} < LLN$ group (Table 1). In addition, only the V_E-VCO_2 nadir and ηV_E (%) were significantly different between the groups ($p < 0.05$, Table 1). With respect to accuracy for correct classification of the $D_{Lco} < LLN$ group, the best overall classification was modestly better for ηV_E (AUC = 0.820, $p = 0.002$ and PCC=77 %, Table 2). The combination of V_E-VCO_2 nadir or V_E-VCO_2 slope to ηV_E did not increase accuracy for the models (Table 2). Cut-off values, and sensitivity/specificity details are depicted in Table 2. ROC for the three variables are represented in Fig. 1.

4. Discussion

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

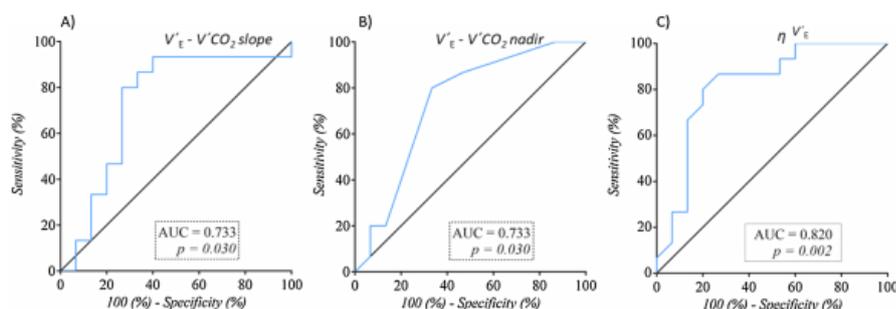


Fig. 1. Receiver operating curves and area under the curves for V_E/VCO_2 slope (A), V_E/VCO_2 nadir (B), and ηV_E (C).

5. Conclusions

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

Author's contributions to the study

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

Funding information

This study was partially funded by the Federal University of Mato Grosso do Sul and Hospital Maria Aparecida Pedrossian. Grant 71920.781.2238.30|02019

Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

Acknowledgments

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

References

- Alcaide, A.B., Sanchez-Salcedo, P., Bastarrika, G., Campo, A., Berto, J., Ocon, M.D., Fernandez-Montero, A., Celli, B.R., Zulueta, J.J., de-Torres, J.P., 2017. Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 151 (2), 350–365.
- Gläser, S., Obst, A., Opitz, C.F., Dörr, M., Felix, S.B., Empen, K., Völzke, H., Ewert, R., Schäper, C., Koch, B., 2011. Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. *Respir. Res.* 12, 53.
- Müller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., et al., 2005. Standardization of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26 (2), 319–333.
- Müller, P.T., Saraiva, E.F., 2021. Ventilatory inefficiency during graded exercise in copd: a pragmatic approach. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 41 (1), 103–109.
- Müller, P.T., Barbosa, G.W., O'Donnell, D.E., Nelder, J.A., 2019. Cardiopulmonary and muscular interactions: potential implications for exercise (in)tolerance in symptomatic smokers without chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 10, 659.
- Nelder, J.A., Andreoni, S., Peres, C., Nery, L.E., 1999. Reference values for lung function tests. Iii. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 32 (6), 729–737.
- Nelder, J.A., Arbes, F.F., Alencar, M.C., O'Donnell, C.D., Cory, J., Webb, K.A., O'Donnell, D.E., 2015. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage copd. *Eur. Respir. J.* 45 (2), 377–387.
- Nelder, J.A., Berton, D.C., Müller, P.T., O'Donnell, D.E., 2019. Incorporating lung diffusing capacity for carbon monoxide in clinical decision making in chest medicine. *Clin. Chest Med.* 40 (2), 205–205.
- Pereira, C.A., Sato, T., Rodrigues, S.C., 2007. New reference values for forced spirometry in white adults in brazil. *J. Bras. Pneumol.* 33 (4), 397–406.
- Peterman, J.E., Grim, A.P., Kaminsky, L.A., Whaley, M.H., Pleanor, B.S., Harber, M.P., 2020. Methodological considerations for calculating ventilatory efficiency in healthy adults. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 27 (14), 1566–1567.
- Rizzi, M., Tarsia, P., La Spina, T., Cristiano, A., Procanito, F., Macaluso, C., Airolidi, A., Vanni, S., Legnani, D., 2016. A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 231, 1–6.
- Walter Barbosa, G., Nelder, J.A., Utida, K., O'Donnell, D.E., de Tarso Müller, P., 2017. Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry. *Eur. Respir. J.* 49 (3).