

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

FERNANDA GABRIELA DIAS

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA DETERMINAÇÃO DA CARGA DE TRABALHO NO
TESTE DE *ENDURANCE* NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM
ESTUDO RETROSPECTIVO ANALÍTICO

CAMPO GRANDE/MS

2022

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

FERNANDA GABRIELA DIAS

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA DETERMINAÇÃO DA CARGA DE TRABALHO NO
TESTE DE *ENDURANCE* NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM
ESTUDO RETROSPECTIVO ANALÍTICO

Dissertação apresentada como exigência
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências do Movimento, da Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul, sob
orientação do **Prof. Dr. Paulo de Tarso
Guerrero Müller** e co-orientação do **Prof.
Dr. Anderson Viçoso de Araújo**

CAMPO GRANDE/MS

2022

FERNANDA GABRIELA DIAS

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA DETERMINAÇÃO DA CARGA DE TRABALHO NO
TESTE DE *ENDURANCE* NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: UM
ESTUDO RETROSPECTIVO ANALÍTICO

Dissertação apresentada como exigência
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências do Movimento, da Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul, sob
orientação do **Prof. Dr. Paulo de Tarso
Guerrero Müller** e co-orientação do **Prof.
Dr. Anderson Viçoso de Araújo**

Banca examinadora

Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Thomaz Nogueira Burke (titular)
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Daniel Martins Pereira (titular)
Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
(UNIDERP)

Prof. Dra. Paula Felipe Martinez (suplente)
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

“Não são as respostas que movem o mundo, são as perguntas! ”

Albert Einstein

RESUMO

DIAS, F. G. **Inteligência artificial na determinação da carga de trabalho no teste de *endurance* na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: um estudo retrospectivo analítico.** 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2022

O Teste de *endurance* é um instrumento balizador clínico e científico de extrema importância na avaliação do tempo máximo de tolerância ao exercício moderado/intenso nos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Recomendações de diferentes sociedades de Pneumologia e Cardiologia orientam a utilização de alta intensidade nos testes de carga constante (TCC, 75-80% da máxima carga atingida no teste incremental). Entretanto, quando aplicada esta carga, grande parcela dos avaliados (~ 50%) não se enquadram no tempo ideal de exercício em TCC, ou seja, entre 3-8 minutos, levando a que os avaliados precisem refazer os testes com carga maior ou menor. Neste trabalho testou-se um algoritmo de inteligência artificial (IA) denominado M5P, almejando prever a carga ideal individualizada a ser aplicada em cicloergômetro, para se atingir o tempo ideal de 3-8 min. Para tal, foram analisados retrospectivamente dados antropométricos e clínicos, de função pulmonar e variáveis fisiológicas do teste incremental de 50 indivíduos com DPOC GOLD II/III/IV em acompanhamento ambulatorial. A partir do algoritmo M5P foram encontrados 2 modelos capazes de estimar a carga ideal individualizada por meio de árvores de decisão. O erro absoluto médio para o Modelo 1 foi de 4,4 Watts, com um coeficiente de determinação de 80% e intervalo de confiança relativo de 95% de -36/+34%. O Modelo 2 teve pior desempenho, com um erro absoluto médio de 7,4 Watts, com coeficiente de determinação de 36% e intervalo de confiança relativo de 95% de -40/+36%. Para o Modelo 1, apenas a carga máxima no teste incremental foi o fator escolhido. Para o Modelo 2, várias combinações de variáveis clínicas, de função pulmonar e de teste incremental entraram no modelo em 3 diferentes equações. O modelo escolhido neste estudo foi o Modelo 1, que, no entanto, apresentou um intervalo de confiança de 95% amplo. Novos estudos com amostras maiores e validação do Modelo 1 com indivíduos portadores de DPOC são necessários.

Palavras-chaves: DPOC; Teste de *endurance*; Taxa de Trabalho; Teste Cardiopulmonar ao exercício.

ABSTRACT

DIAS, F.G. Artificial intelligence in the determination of workload in the endurance test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a retrospective analytical study. 2022. Dissertation (Master's in Movement Sciences) – Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2022

The Endurance Test is an extremely important clinical and scientific instrument to assess the maximum time of tolerance to moderate/intense exercise in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Recommendations from different Pulmonology and Cardiology societies guide the use of high intensity in constant load tests (CWT, 75-80% of the maximum load reached in the incremental test). However, when this load is applied, a large portion of the evaluated (~ 50%) do not fit the ideal time of exercise in CWT, that is, between 3-8 minutes, leading the evaluated ones to need to repeat the tests, with greater or lesser load. In this work, an artificial intelligence (AI) algorithm called M5P was tested, aiming to predict the ideal individualized load to be applied in a cycle ergometer, to reach the ideal time of 3-8 min. Accordingly, anthropometric and clinical data, pulmonary function data and physiological variables from the incremental test of 50 individuals with COPD GOLD II/III/IV in outpatient follow-up were retrospectively analyzed. When submitted to the M5P algorithm, these data, through a decision tree, found 2 models capable of estimating the individualized ideal load. Thus, the mean absolute error for Model 1 was 4.4 Watts, with a coefficient of determination of 79% and a 95% relative confidence interval of -36/+34%. The Model 2 performed worse, with a mean absolute error of 7.4 Watts, with a coefficient of determination of 36% and a 95% relative confidence interval of -40/+36%. For Model 1, only the maximum load in the incremental test was the chosen factor. For Model 2, various combinations of clinical, pulmonary function, and incremental testing variables entered the model in 3 different equations. The model chosen in this study was Model 1, which, however, showed a wide confidence interval. Further studies with larger samples and validation of Model 1 with individuals with COPD are necessary.

Keywords: COPD; Endurance test; Work Rate; Cardiopulmonary exercise test.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características clínicas, função pulmonar e resultantes do Teste cardiopulmonar ao exercício	27
Tabela 2 Estatística descritiva e diferenças entre valores reais e previstos para carga nos testes de <i>endurance</i> (n=50).....	29
Tabela 3 Erro médio absoluto, coeficiente de determinação e IC95% do Modelo 1 e Modelo 2.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Coeficiente de Correlação: W real x W predito pelo Modelo 1 (A) e Modelo 2 (B).....	28
Figura 2 <i>Bland-Altman</i> : Modelo 01 (A) e Modelo 02(B).....	28
Figura 3 Fluxograma Modelo 02 – Árvore de decisão.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AATD	Antitripsina
BD	Broncodilatador
CVF	Capacidade vital funcional
DFTP	Diretrizes para Testes de Função Pulmonar
DLco	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hiperinsuflação dinâmica
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
MMP-12	Melatoproteinase 12
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
RX	Raio X
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TC	Tomografia computadorizada
TC6m	Teste de caminhada de 6 minutos
TCC	Teste de exercício em carga constante
TCI	Teste de carga incremental
TCPE	Teste de exercício cardiopulmonar
TNF- α	Fator de necrose tumoral α

Tlim	Tempo de duração do teste de <i>endurance</i>
$V'CO_2$	Volume gás carbônico exalado
V'_E	Volume-minuto
$V'O_2$	Consumo de oxigênio
VEF ₁	Volume expiratório forçado no 1º. segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de <i>Tiffeneau</i>
VVM	Ventilação voluntária máxima
W	Watts

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	14
2.2	DPOC e a intolerância ao exercício	16
2.3	Teste Cardiopulmonar ao exercício	17
2.3.1	Considerações clínicas no TCPE	17
2.3.2	Compreendendo os protocolos de TCPE	18
2.4	Determinação da Carga no TCC: estado da arte	19
3.	OBJETIVOS.....	21
3.1	Geral	21
3.1.1	Específico.....	21
4.	MÉTODOS.....	21
4.1	Participantes e <i>design</i> do estudo	21
4.2	Instrumentos de Avaliação	22
4.3	Testes de função pulmonar: Espirometria e Difusão.....	22
4.4	Teste de carga incremental	23
4.5	Teste de carga constante – teste de <i>Endurance</i>	24
4.3	Análise de dados, estatística e aplicação do algoritmo M5P	24
5.	RESULTADOS.....	26
6.	DISCUSSÃO	30
7.	CONCLUSÃO	34
8.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	34
9.	FINANCIAMENTO	34
10.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXOS.....	39
11.	Parecer comitê de ética.....	41
12.	Comprovante de submissão em revista	42
13.	Artigo submetido	43

1. INTRODUÇÃO

Uma afecção prevenível e tratável, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), é caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, não totalmente reversível. Está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de substâncias nocivas, como fumaça e gases ou partículas, especialmente do tabaco¹. Esta pneumopatia, de repercussões sistêmicas é a terceira causa de óbito em adultos, representando 6% da mortalidade mundial². A espirometria é fundamental para o diagnóstico, somado ao quadro clínico de dispneia e exposição a fumaça.

Testes de função pulmonar em repouso, como a espirometria, porém, não predizem com acurácia o grau de intolerância ao esforço. Neste sentido, o teste cardiopulmonar ao exercício incremental (TCPE) é considerado padrão-ouro na avaliação funcional cardiorrespiratória³⁻⁶. Porém, o padrão-ouro para testar novas intervenções utilizando sistema metabólico é o teste de carga constante (TCC), ajustado a 75-80% da carga máxima atingida no TCPE.

Na prática clínica, apesar da imensa importância do teste, o emprego da carga constante (em Watts) tem sido um limitante para sua aplicabilidade, devido a variação no tempo de duração do teste entre os sujeitos, visto que a taxa fixa de trabalho não fornece mesmo estresse fisiológico entre os indivíduos, e teste acima de 8 minutos e abaixo de três minutos são indesejados⁷. Desse modo a relação potência-duração é determinante para a qualidade e fidedignidade do teste de *endurance*⁸.

O tempo de duração é importante para adequada análise do TCC. Recomenda-se que a carga programada seja suficiente para que a duração do mesmo fique entre 3-8 minutos, tendo em vista que a duração inferior a 3 minutos pode indicar que a carga foi superestimada, resultando na maior sobrecarga muscular periférica. Em contrapartida, testes com duração superior a 8 minutos, encerram-se por desconforto no assento, tédio, ou boca seca^{4,9}. Assim, encontram-se várias propostas na literatura para se chegar a uma previsão de carga ideal, baseado em variáveis clínicas e de exercício^{9, 10}.

Almejamos neste estudo apontar, por meio dos recursos de inteligência artificial, as variáveis determinantes para a intolerância ao exercício e estabelecer um modelo computacional que possa prever com maior precisão e de maneira

individualizada a taxa de trabalho a ser aplicada no teste de *endurance* em pessoas acometidas pela DPOC para um tempo ideal de exercício entre 3-8 min.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A despeito do avanço diagnóstico e terapêutico a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma das três principais causas de morte em todo o mundo. Mesmo sendo considerada uma enfermidade prevenível e tratável representa um importante desafio de saúde pública especialmente pela crescente exposição aos fatores de risco à doença e ao envelhecimento populacional^{11,12}.

A gravidade da doença, as exacerbações frequentes e a presença de comorbidades (30 a 57% dos portadores) ocasionam importante impacto econômico aos doentes e seus dependentes¹³. O status sócio econômico tem crescente associação ao risco de desenvolver DPOC. Noventa por cento das mortes pela doença ocorreram em países de baixa e média renda. Esta relação ainda precisa ser melhor elucidada, porém acredita-se que o padrão reflete exposições a poluentes do ar, aglomeração, má nutrição, infecções ou outros fatores relacionados ao baixo nível socioeconômico^{14,12}.

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da doença, a exposição ao tabagismo é o mais conhecido deles. Porém, vale ressaltar que outros tipos de tabaco como: cachimbo, charuto, narguilé, maconha, bem como a inalação da fumaça ambiental do tabaco podem ocasionar a doença^{15,16}. A poluição do ar; exposições ocupacionais – incluindo poeiras orgânicas e inorgânicas, agentes químicos e fumos; a idade e sexo – o envelhecimento e o sexo feminino aumentam o risco de DPOC; e os fatores genéticos – como deficiência hereditária grave de alfa-1 antitripsina (AATD)¹⁷; o gene que codifica matriz metaloproteinase 12 (MMP-12) e glutathione S-transferase também têm sido relacionadas a um declínio na função pulmonar ou risco de DPOC^{18,19}.

Para diagnóstico da doença devem ser considerados sintomas como a dispneia, tosse crônica ou produção de escarro e/ou histórico de exposição a fatores de risco para a doença. Clinicamente é confirmado por meio da espirometria, que é um teste não invasivo e de fácil reprodutibilidade, que é capaz de dimensionar os volumes e capacidades pulmonares¹².

A confirmação da presença de limitação do fluxo aéreo exalatório, se dá pela razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF – Índice *Tiffenau*) inferior a 70% do previsto para o avaliado, após a exposição ao broncodilatador. Além de diagnosticar, a espirometria também gradua a gravidade da doença, a partir da severidade de limitação ao fluxo aéreo, conforme a classificação abaixo:

- Gold I: Distúrbio ventilatório leve, $VEF_1 \geq 80\%$ predito;
- Gold II: Distúrbio ventilatório moderado, $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ predito;
- Gold III: Distúrbio ventilatório grave, $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ predito;
- Gold IV: Distúrbio ventilatório muito grave, $VEF_1 < 30\%$ predito;

A obstrução crônica do fluxo aéreo caracteriza esta doença. Isto se dá pelas alterações estruturais nos brônquios, bronquíolos e parênquima pulmonar, podendo causar bronquite crônica, bronquiolite obstrutiva e enfisema pulmonar, respectivamente. Estas alterações são oriundas à resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de substâncias nocivas, como fumaça e gases ou partículas, especialmente do tabaco. A destruição do parênquima pulmonar leva a uma perda de conexões alveolares e diminui o recolhimento elástico do pulmão, diminuindo a habilidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração^{1,20}.

Embora essa doença comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas, podendo causar diminuição de massa muscular, doenças cardiovasculares, depressão, osteopenia e infecções crônicas, que, muitas vezes, contribuem para a gravidade dessa doença¹.

A limitação ao exercício, com desenvolvimento precoce de dispneia e fadiga, é comum entre os pacientes com DPOC. O caráter multissistêmico da doença advém do ciclo vicioso do estilo de vida sedentário, inatividade e intolerância ao exercício²¹. Determinantes para o comprometimento funcional, a falência do mecanismo de compensação da hiperinsuflação associada à presença de fraqueza muscular respiratória e periférica aumentam a sensação de dispneia e cansaço durante a atividade física^{22, 23}.

2.2 DPOC e a intolerância ao exercício

A dispneia e a fraqueza muscular exercem papel importante da limitação ao exercício em pacientes com DPOC. A existência de dispneia diminui a atividade física, e a diminuição da atividade física induz e acelera a disfunção do músculo esquelético, piorando a dispneia nos pacientes, formando um ciclo vicioso que causa maior descondição na DPOC²⁴.

Durante a atividade física a soma da limitação ao fluxo expiratório e aumento da frequência respiratória podem reduzir o tempo de exalação do ar, resultando em um aumento do volume de reserva expiratório, condição conhecida como hiperinsuflação dinâmica (HD)²⁵. Em repouso, a parede torácica se adapta para acomodar os pulmões superdistendidos e o diafragma preserva parcialmente a sua capacidade de gerar pressão, mantendo-se funcional apesar de seu comprimento encurtado, restrito pelo volume pulmonar. Todavia, durante a atividade física a demanda ventilatória naturalmente aumenta, assim o mecanismo de HD tende a piorar, gerando consequente aumento do aprisionamento de ar, aumentando a sensação de dispneia e cansaço, oriundos da falência do mecanismo compensatório²¹.

Além disso, a alteração geométrica da caixa torácica causada pela hiperinsuflação, resulta na compressão constante do diafragma, o que reduz o comprimento da fibra muscular, interferindo no potencial de geração de força. Nesse contexto, vale ressaltar que a fraqueza periférica e respiratória é um fator extrapulmonar relevante, igualmente determinantes para o prejuízo no desempenho funcional dos acometidos pela DPOC ^{22,26}.

Coexistente ao desuso, a inflamação sistêmica oriunda da DPOC também parece estar associada à fraqueza muscular. Os níveis aumentados de fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e interleucina (IL)1 e IL-6, por vezes presente nos doentes, estimulam degradação de proteínas musculares e a inibição da síntese proteica. O desequilíbrio na síntese e degradação de proteínas miofibrilares desempenham um papel importante na disfunção muscular, pois diminui a contratilidade muscular e limita a capacidade funcional²⁶.

Neste contexto, para adequada compreensão do impacto da DPOC, o paciente precisa ser avaliado em atividade. Os testes realizados em repouso têm pouca capacidade de mensurar os fatores limitantes ao exercício. Na espirometria por

exemplo, a VEF_1 é um importante indicador que se correlaciona bem com a ventilação minuto, mas tem uma relação fraca com o exercício^{27,28}. Assim, o paciente precisa ser avaliado diante do esforço máximo ou submáximo. Considerado o padrão-ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória, o Teste Cardiopulmonar ao Exercício (TCPE) é capaz de dimensionar o grau e origem da intolerância ao exercício por meio de variáveis objetivas e sintomáticas^{29,4}.

2.3 Teste Cardiopulmonar ao exercício

O TCPE tem como finalidade quantificar o consumo de oxigênio (VO_2), a produção de gás carbônico (VCO_2) e a ventilação ($V'E$) em repouso e durante o exercício e a recuperação. Esta análise das variáveis em diferentes momentos concede informações funcionais e fisiopatológicas valiosas, permitindo dimensionar a potência aeróbica, as variáveis cardiometabólicas (esforço submáximo e máximo) e a avaliação da eficiência ventilatória^{4,6,29,30}.

É uma ferramenta valiosa na tomada de decisão clínica em doenças pulmonares. Em geral, o TCPE é usado na doença pulmonar para estabelecer um diagnóstico, determinar o prognóstico, selecionar o tratamento, avaliar a resposta ao tratamento e acompanhamento clínico³¹. É relativamente seguro, com uma taxa de morte para pacientes entre dois e cinco por 100.000 testes clínicos de exercício^{32,33}.

2.3.1 Considerações clínicas no TCPE

O TCPE está indicado na DPOC para avaliação de dispneia aos esforços e tolerância limitada ao exercício, assim como avaliação da capacidade funcional, prognóstico e resposta ao tratamento farmacológico. Norteia a indicação e prescrição de reabilitação pulmonar³⁴. Avalia a dessaturação induzida pelo exercício e mecanismos subjacentes. E auxilia na avaliação pré-operatória, especialmente em casos de ressecção e transplante pulmonar³⁵.

Existem também contra-indicações absolutas para sua realização, tais como: condições cardiovasculares não controladas (ex.: hipertensão não tratada, isquemias miocárdicas, angina instável); condições respiratórias não controladas (embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensão arterial pulmonar grave); condições

cardiorrespiratórias não controladas que afetam ou agravam pelo exercício; gravidez avançada ou complicada^{35,32}.

Algumas condições clínicas não impedem a realização do teste, mas devem ser discutidas antes da aplicação do TCPE, e sua indicação deve ser ponderada. São exemplos de contra-indicações relativas: saturação de oxigênio (SpO₂) em repouso $\leq 85\%$ em ar ambiente (considerar o uso de oxigênio suplementar); deficiência ortopédica ou neurofuncional que comprometa o desempenho do exercício; comprometimento mental ou cognitivo levando à incapacidade de cooperar³².

2.3.2 Compreendendo os protocolos de TCPE

O TCPE é normalmente realizado em cicloergômetro ou esteira, cada um com suas próprias vantagens e limitações. Segundo a revisão de Radtke et al., (2018)³² a maior parte das publicações relacionadas ao teste de exercício utilizam o cicloergômetro, assim como o número de pacientes avaliados por meio deste instrumento também é superior quando comparado aos testes em esteira. No presente documento serão abordados apenas os protocolos realizados em bicicleta ergométrica: o de carga incremental (TCI) e o de carga constante (TCC).

2.3.2.1 Teste de Carga Incremental: convencionalmente o protocolo incremental tem: uma fase de repouso (2-3 minutos ou mais), um período de aquecimento em carga zero (2-3 minutos); um período de ascensão da carga (idealmente de 8-12 minutos) e um período de recuperação ativa, o qual o paciente pedalará em carga zero. A carga pode ser incrementada de forma rápida (elevação a cada 1-3 minutos) ou lenta (a cada 3 minutos)⁸. O quanto ascenderá da carga a cada degrau dependerá do seguinte critério: se o avaliado tiver $VEF_1 < 1$ a carga será acrescida de 5 em 5 Watts (W), se o paciente tiver $VEF_1 \geq 1$ a carga será acrescida de 10 em 10W. O paciente é orientado a pedalar até o limite da exaustão, mantendo velocidade constante (50 rotações por minuto). As informações oriundas do TCI são úteis para avaliar respostas pós-intervenção; definir a tolerância máxima ao exercício e seus possíveis fatores limitantes; estimar não-invasivamente o limiar de lactato, e por fim, triar candidatos à reabilitação cardiovascular e pulmonar⁸.

2.3.2.2 Teste de Carga Constante: este almeja estabelecer com maior precisão as demandas metabólicas para uma dada carga; possibilitam a avaliação das respostas ao *endurance* (manutenção da atividade diante de uma carga constante); auxiliam na detecção de broncoconstrição induzida pelo exercício e a necessidade de suplementação de O₂ sob diferentes níveis de demanda metabólica^{8,10}. Assim como no TCI o avaliado iniciará o teste em fase de repouso (2-3 minutos ou mais), um período de aquecimento em carga zero (2-3 minutos). Todavia a introdução da carga ocorrerá de modo diferente, como o próprio nome sugere a carga será constante. O critério para escolha da carga é de 75% da carga alcançada no pico do exercício do protocolo incremental^{10,36}.

2.4 Determinação da Carga no TCC: estado da arte

Via declaração oficial em 2016⁴, a ERS - *European Respiratory Society*, recomendou que a carga determinada pelo avaliador seja suficiente para que a duração do TCC varie entre 3 e 8 minutos. A duração inferior a 3 minutos pode indicar que a carga programada foi alta demais, a qual pode gerar fadiga muscular periférica superior a cardiorrespiratória. Testes que transcendem 8 minutos, possivelmente se findarão por desconforto no assento, tédio, ou boca seca^{4,9}.

O uso da taxa fixa de trabalho, em 75% da carga alcançada no teste incremental, tem ocasionado grande variação do tempo de duração entre os avaliados. Esta é uma limitação importante do TCC. Diante da carga estabelecida pelo avaliador o tempo será uma resultante, resultado da relação potência-duração^{10,37}

Na prática clínica esta variação de tempo ocasiona alguns prejuízos, como a necessidade de reavaliação dos pacientes, ônus ao serviço de saúde, desperdício de tempo em protocolos de pesquisa e desgaste aos pacientes e daqueles que os acompanham. Exemplo dessa grande variação de tempo o estudo de Vivodtzev e colaboradores (2011)¹⁰, 92 pacientes foram submetidos ao TCC com carga de 80% da carga do teste incremental prévio. Neste, apenas 33% do avaliados se mantiveram no tempo ideal (considerado 4 a 7 minutos no estudo em questão). Demonstrando assim que a taxa fixa de trabalho não fornece mesmo estresse fisiológico entre os indivíduos, por isso a grande variação da duração do TCC.

Dispendendo de variados recursos, esta lacuna na literatura tem motivado estudos. Degani-Costa e colaboradores⁴, avaliaram 59 pacientes DPOC Gold II-IV teste de *endurance* com taxa fixa de trabalho de 75%, menos da metade dos voluntários avaliados finalizaram o teste dentro do tempo ideal. Como solução, a parcela dos avaliados que findaram o teste além dos 8 minutos ou abaixo de 3 minutos foram submetidos a um novo teste com a taxa de trabalho ajustada para 90% e 50% respectivamente, após 1 hora do primeiro teste. Com o ajuste da taxa fixa, 86% dos voluntários finalizaram o teste dentro do tempo almejado. Apesar da boa porcentagem de acerto questiona-se a viabilidade da realização de dois testes no mesmo dia.

Outro estudo⁷ tentando suprir esta lacuna, propôs uma solução por meio de uma regressão linear múltipla. Neste, foram avaliadas as determinantes de desempenho nos testes de *endurance* e de caminhada de 6 minutos (TC6m). Para composição da regressão foram consideradas avaliações prévias de função pulmonar e dados antropométricos, como: a idade, o sexo, o percentual de gordura corporal, estágio GOLD da doença, a porcentagem de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLco), e as escalas subjetivas de dispneia e fadiga muscular em repouso, antes do exercício. Após a análise puderam afirmar que o modelo proposto estava mais relacionado à performance do TC6m do que ao teste de *endurance* (visto o coeficiente de determinação: 34,0% e 15,1%, respectivamente).

Face ao que foi exposto, nota-se a necessidade de mais estudos para solução desta limitação do TCC, tendo em vista sua importância na avaliação dos pacientes com DPOC e o impacto que a necessidade de reavalições gera aos pacientes, serviços de saúde e de pesquisa.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Desenvolver um modelo computacional, por meio de inteligência artificial (IA), para a determinação da carga (W) ideal utilizada na realização do teste de exercício cardiopulmonar de carga constante em indivíduos acometidos por DPOC.

3.1.1 Específico

- A) Selecionar uma amostra em banco de dados, com indivíduos portadores de DPOC e dados completos de variáveis clínicas, de função pulmonar e teste incremental de exercício;
- B) Aplicar recursos de IA para escolher um modelo de previsão da carga ideal para o teste de exercício cardiopulmonar de carga constante no tempo máximo entre 3-8 minutos.

4. MÉTODOS

4.1 Participantes e *design* do estudo

Autorizado pelo CEP/UFMS sob o parecer nº 3.831.283, este é um estudo analítico retrospectivo, de amostragem por conveniência. Desenvolvido de fevereiro de 2020 a fevereiro de 2022 no Laboratório de Fisiologia Respiratória (LAFIR) da UFMS. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) atendendo a Resolução CNS 466/12. Foram analisados neste estudo dados retrospectivos de avaliações antropométricas, de função pulmonar e ergoespirométricas de pacientes diagnosticados por DPOC GOLD II, III e IV¹ obtidos durante o período de janeiro de 2014 a janeiro de 2020, armazenados no banco de dados do LAFIR/UFMS. Foram selecionados dados pertencentes a indivíduos com mais de 40 anos de idade de ambos os sexos e há pelo menos 4 semanas livres de exacerbações, sem comorbidades (como asma brônquica, insuficiência cardíaca, bronquiectasia e doença intersticial pulmonar), exceto hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) desde que ambas estivessem controladas e em

tratamento regular. Ademais que estivessem completos em medidas antropométricas (peso e altura) e carga tabágica (número de cigarros consumidos por dia, dividido por 20 e multiplicado pelo número de anos de tabagismo); dados de avaliação de função respiratória estática (espirometria e difusão do monóxido de carbono); medidas resultantes do TCPE de protocolo de carga incremental e de carga constante (à 75% da carga baseada no teste incremental prévio). Para a análise final de IA foram excluídos os indivíduos com Tlim menor do que 3 minutos ou Tlim maior do que 8 minutos.

Todos os dados utilizados nesse trabalho, oriundos do banco de dados do LAFIR/UFMS, seguiram os seguintes protocolos para coleta: os indivíduos com DPOC devidamente diagnosticados, tratados e acompanhados por consultas periódicas passaram pelos testes de avaliação clínica, incluindo um estudo de imagem detalhado (Rx do tórax e TC conforme disponível) e verificação de comorbidades por meio de entrevista e testes clínicos. Impreterivelmente para realização dos testes o avaliado deveria estar em estabilidade clínica e em uso regular de medicamentos.

4.2 Instrumentos de Avaliação

4.3 Testes de função pulmonar: Espirometria e Difusão

A espirometria foi realizada conforme as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (DFTP) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e valores de referência nacionais³⁸. Com início abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos e quando possível, 15 segundos de manobra expiratória forçada, acompanhando na tela em tempo real a curva volume vs tempo e a curva fluxo vs volume. Após a obtenção de três curvas com valores aceitáveis e dois reprodutíveis o exame foi interrompido. Observaram-se os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DFTP, sendo que entre as curvas aceitáveis os dois maiores valores de CVF e VEF₁ não deveriam diferir mais do que 150mL, escolhendo-se a maior CVF em volume (L) e sendo o VEF₁ o maior valor dentre as curvas aceitáveis que tiverem o pico de fluxo expiratório variando menos que 10%³⁸. Os testes foram feitos em aparelho Espirômetro Vmax 229 Encore (Viasys, Yorba Linda, USA), antes e após aplicação de broncodilatador (Salbutamol 400mg). Os broncodilatadores de curta duração foram suspensos por mais de 4 horas, os de longa

ação suspensos por 12 horas, e o Tiotrópium suspenso por 24 horas antes da realização dos testes.

O teste de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono foi realizado por aparelho Vmax 229 Encore (Viasys, Yorba Linda, USA), usando os critérios de padronização da *American Thoracic Society (2003)* e *European Thoracic Society*³⁹ e referência brasileira⁴⁰. A técnica consiste em uma respiração única a nível da capacidade pulmonar total, na qual ocorre a liberação do gás monóxido de carbono, com sustentação da inspiração por 10 segundos e, a seguir, expiração completa. Foram realizadas 2 mensurações com intervalo de 15 minutos entre elas, sendo que uma variação menor que 10% determina a aceitabilidade das curvas. O valor registrado foi a média dos dois testes.

Todos os aparelhos foram diariamente calibrados (seringa de 3 litros), gases de amostra e zerados conforme orientação dos fabricantes, além de calibração biológica com pessoas do “*staff*” do ambulatório a cada três meses, linearização a cada três meses e avaliação da repetibilidade dos testes, não variando mais do que 10%.

4.4 Teste de carga incremental

Quando realizados os TCPE de carga incremental foram utilizados os critérios e protocolos indicados nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia³⁸. O teste de esforço incremental foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética V Sprint 200 (Viasys, Yorba Linda, EUA, 2011). A intensidade inicial do exercício foi de 5 Watts com incremento da carga de 5 a 10 Watts/min dependendo do grau de obstrução do paciente ($VEF_1 \leq 1L$ – 5 Watts/min; $VEF_1 > 1L$ – 10 Watts/min) em protocolo tipo rampa. Durante a realização do teste, o paciente foi orientado a manter uma velocidade constante (50 rpm) e pedalar até o limite da exaustão. O incremento da carga foi realizado a cada 1 minuto.

Durante o teste foram monitorados o VO_2 , a carga em Watts, frequência cardíaca e traçado eletrocardiográfico (Cardiosoft, EUA), além de saturação periférica de oxigênio e pressão arterial (DIXTAL DX 2010, Manaus – Brasil). A escala modificada de percepção de esforço de Borg, que varia de 0 a 10, em relação à dispneia e membros inferiores foi mensurada no período de repouso e a cada 2

minutos durante a realização do teste. As mesmas frases de incentivo foram utilizadas para o paciente sempre após a mensuração da escala de Borg.

4.5 Teste de carga constante – teste de *Endurance*

Após a realização do teste incremental o indivíduo avaliado foi submetido ao exercício em carga constante (W), em outro dia de coleta, dentro de duas semanas no máximo, com uma carga correspondente a correspondente a 75% da carga máxima alcançada por ele no teste incremental. O teste foi realizado cicloergômetro de frenagem eletromagnética Vmax 229 Encore (Viasys, Yorba Linda, USA). O paciente foi orientado a pedalar em velocidade constante (50rpm) e pedalar até o tempo máximo tolerado. O critério para interrupção do teste foi o de sinais de cansaço intenso, impossibilidade de manter uma carga acima de 40 Watts no prazo de 10 segundos. Deste teste foram registrados o tempo de duração e a carga utilizada (W).

4.3 Análise de dados, estatística e aplicação do algoritmo M5P

Todos os dados supracitados foram compilados em planilha Excel®. É importante ressaltar que os dados referentes ao TCPE incremental são representativos do pico do exercício, sendo estes extraídos dos 15 segundos finais do exercício. A estatística descritiva foi expressa em média e desvio padrão (DP), ou mediana quando indicado. Os dados foram testados para normalidade de distribuição pelo teste de Shapiro-Wilks.

Para submissão ao algoritmo foram denominadas instâncias (conjunto de dados de cada paciente/voluntário) respeitando os critérios de inclusão e exclusão já mencionados; e atributos, ou seja, cada variável clínica, de função pulmonar ou de exercício estudadas previamente. O algoritmo utilizado (M5P) faz parte do ramo de aprendizado de máquina, um dos principais ramos da IA. Este foi testado no software WEKA⁴¹. O M5P é uma reconstrução do algoritmo M5 de Quinlan (1992)⁴² para induzir árvores de decisão⁴³ por modelos de regressão. Ele combina uma árvore de decisão convencional com a possibilidade de funções de regressão linear nos nós. Com isso, consegue obter como resposta uma variável numérica e as regras de decisão são indicados pelos ramos na árvore.

Neste estudo o algoritmo, utilizou a taxa de trabalho real dos testes finalizados dentro do tempo ideal (3 a 8 minutos) como principal norteador para a comparação dos modelos finais. Estes foram considerados como instâncias de controle, balizadoras para as demais instâncias. A W_{real} de cada instância foi comparada ao $W_{predito}$ por cada um dos modelos estabelecidos, entendidos pelo algoritmo como os valores ideais para determinação mais precisa da relação potência/duração.

Para todas as execuções neste conjunto de testes foi utilizada a técnica de Validação Cruzada⁴³ com 4 subconjuntos. Ela é uma técnica utilizada para avaliar a capacidade de generalização de um modelo gerado. Nesta técnica a parte central é o particionamento do conjunto de dados em subconjuntos mutuamente exclusivos, e posteriormente, o uso de alguns destes subconjuntos para a estimação dos parâmetros do modelo (chamados de dados de treinamento), sendo os subconjuntos restantes (dados de validação ou de teste) empregados na validação do modelo.

Após a análise a consistência da previsão para os modelos foi entendida por meio da medida do erro médio absoluto, coeficientes de correlação de Spearman (Rho) e coeficiente de determinação. Além disso, valores reais e preditos foram comparados por estatística de Bland-Altman, com análises de tendência e limites de concordância ($LOA \pm 1,96 DP$) absolutos e relativos.

5. RESULTADOS

A amostra foi composta por dados de 50 indivíduos, sendo excluídos 18 indivíduos que ficaram com tempo de *endurance* menor do que 3min ou maior do que 8min. Mulheres consistiram na maioria dos casos, sendo 58% da amostra (n=29). A média de idade em anos foi de 62 ± 7 anos (n=50). Todos eram ex fumantes, carga tabágica média de 60 ± 40 maços-ano. Quanto à função pulmonar, na espirometria, os indivíduos apresentaram em sua maioria, distúrbio ventilatório obstrutivo grave, VEF₁/CVF média de $45\pm 9\%$ de limitação ao fluxo aéreo (Tabela 1).

Os dados oriundos dos testes de exercícios podem ser encontrados na Tabela 1. No TCI, o consumo médio de oxigênio do pico do exercício ($VO_{2\text{pico}}$) foi de $0,95\pm 0,3L$, com uma ventilação minuto (V'_E) média de 32 ± 9 L. A média de W_{pico} do exercício foi de 46 ± 21 Watts (Tabela 1). Quanto ao TCC, o Tlim médio foi de 285 ± 82 segundos, com carga constante média de 37 ± 13 Watts (Tabela 1).

As 50 instâncias utilizadas para compor a análise de IA tiveram o tempo de duração do TCC entre 181 e 480 segundos (285 ± 82 segundos, Tabela 1), conforme critério de inclusão. Cada instância foi composta por 28 atributos divididos didaticamente em 3 eixos:

1. Eixo de caracterização: sexo; idade; peso, altura, IMC e carga tabágica;
2. Eixo função pulmonar: Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em litros (L) pré e pós broncodilatador (BD); VEF₁ % do predito pré e pós BD; Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros (L) pré e pós BD; Difusão de monóxido de carbono (DLco) ajustada; DLco % do predito.
3. Eixo teste de exercício: Incremental: Ventilação Minuto (V'_E); Ventilação voluntária máxima (VVM); razão ventilatória (V'_E/VCO_2); carga (watts); carga % do previsto; VO_2 (L); Consumo de Oxigênio (VO_2) (mL); VO_2 % do predito; VO_2 mL/Kg e os sinais vitais no pico do exercício: Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Saturação periférica de Oxigênio (SpO₂); Frequência Cardíaca (FC). Do teste em carga constante: carga utilizada (taxa de trabalho) e tempo de duração (Tlim) em segundos (s).

Tabela 1 Características clínicas, função pulmonar e resultantes do Teste cardiopulmonar ao exercício. N=50.

Variáveis	Valores
Características clínicas	
Idade, anos	62±7
Gênero M/F, (n)	21/29
Peso, Kg	69±16
Altura, metros	1,62±0,1
IMC, kg/m ²	26±5
Carga tabágica, (m-a)	60±40
Função Pulmonar	
DLco, % pred corr	53±20
DLco, mmHg/mL/s	9,4±5,3
VEF ₁ , (post), % pred	40±12
CVF, (post), % pred	75±18
VEF ₁ /CVF (pós), %	45±9
Teste de Carga Incremental	
V _{O₂pico} , L/min	0,95±0,33
V _{O₂pico} , mL/kg/min	14±3
V _{O₂pico} , % pred	67±16
W _{pico} , Watts	46±21
W, % pred	41±15
V _{E pico} , L	32±9
Pulso de O _{2pico} , mL/bpm	8±3
V _E /VCO _{2pico}	35±7
FC, batimentos/min	119±17
PAS, mmHg	172±22
PAD, mmHg	104±16
SpO ₂ , %	92±5
Teste de Carga Constante	
W, Watts	37±13
T _{lim} , s	285±82

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; DM, diabetes mellitus; Carga tabágica, maços/ano; PAS, pressão arterial sistólica; VEF₁, volume exalatório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; V_{O₂}, consume de oxigênio; PAD, pressão arterial diastólica; T_{lim}, tempo de duração do teste de *endurance*; FC, frequência cardíaca; V_E, volume minuto; VCO₂, volume de CO₂ exalado; SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

Após a análise do algoritmo M5P foram obtidos 2 modelos para previsão da carga em Watts. O Modelo 1 foi composto pela seguinte equação de regressão: $W_{\text{predito}} = 0,565 \cdot W_{\text{pico}} + 10,9$. Apresentou coeficiente de correlação de $(\rho) = 0,89$ ($p < 0,001$, Figura 1A), coeficiente de determinação de $(r^2) = 0,79$ (79%) e erro médio absoluto de $4,0 \pm 3,2$ Watts (Tabela 3).

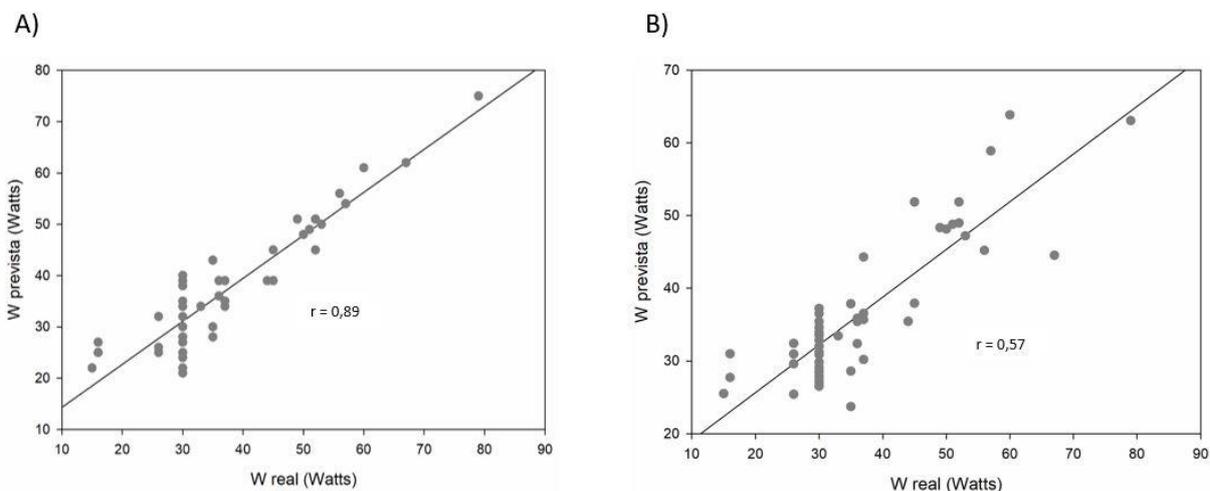


Figura 1 Coeficiente de Correlação: $W_{\text{real}} \times W_{\text{predito}}$ pelo Modelo 1 (A) e Modelo 2 (B)

Além disso, limites absolutos de concordância (LOA) de $-10/+10$ Watts, sem tendência significativa de desvio dos valores $W_{\text{real}} - W_{\text{predito}}$ ($p = 0,125$) (Figura 2A e tabela 2). Valores relativos de LOA são mostrados na Tabela 3.

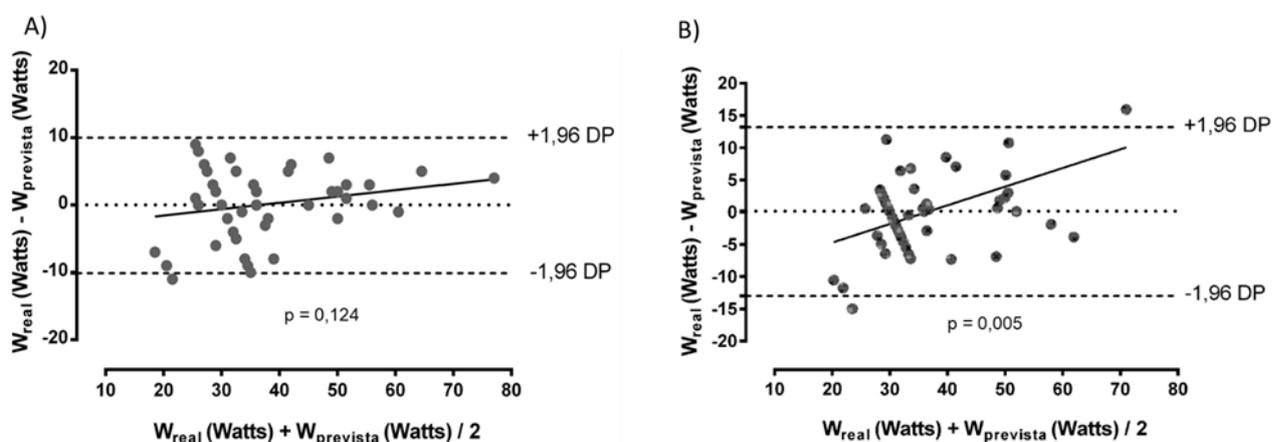


Figura 2 Bland-Altman: Modelo 01 (A) e Modelo 02 (B)

O modelo 2, foi construído após a retirada da variável W_{pico} , e foi expresso em árvore de decisão, o qual tem 3 equações finais (saídas) (Figura 3). O Modelo 2 obteve pior desempenho quando comparado ao Modelo 1, apresentando coeficiente de

correlação igual a (ρ) = 0,57 ($p < 0,001$, Figura 1B), coeficiente de determinação igual a $r^2 = 0,36$ (36%) (Tabela 3) e erro médio absoluto de $7,4 \pm 10$ Watts (Tabela 3). Além disso, o Modelo 2 mostrou limites absolutos de concordância (LOA) de $-13/+13$ Watts, com tendência significativa de desvio dos valores $W_{real} - W_{predito}$ ($p = 0,005$) (Figura 2B e Tabela 2).

Tabela 2 Estatística descritiva e diferenças entre valores reais e previstos para carga nos testes de *endurance* (n=50)

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
<i>Modelo 1</i>						
W_{real} , Watts	36,9	12,9	30,0	15,0	79,0	-
$W_{predito}$, Watts	36,9	11,7	33,5	21,1	75,4	-
$W_{real} - W_{predito}$, Watts	4,0	3,2	3,1	0,1	11,3	$p = 0,124$
<i>Modelo 2</i>						
W_{real} , Watts	36,9	12,9	30,0	15,0	79,0	-
$W_{predito}$, Watts	36,7	9,8	33,4	23,7	63,8	-
$W_{real} - W_{predito}$, Watts	7,4	10,0	3,3	0,1	22,47	$p = 0,005$

Abreviaturas: W_{real} , carga em W utilizada durante o teste de *endurance*; $W_{predito}$, valor predito sugerido pelo modelo; p-valor respectivo.

Valores relativos de LOA são mostrados na Tabela 3. Ambos os modelos apresentaram altos limites relativos de concordância (IC95%).

Tabela 3 Erro médio absoluto, coeficiente de determinação e IC95% do Modelo 1 e Modelo 2

	Erro médio (W)	r^2 (%)	IC95
<i>Modelo 1</i>	$4,0 \pm 3,2$	79	$-36/+34$
<i>Modelo 2</i>	$7,4 \pm 10$	36	$-40/+36$

Abreviaturas: W, watts; r^2 , coeficiente de determinação; IC95, 95% *Bland-Altman* limites de concordância.

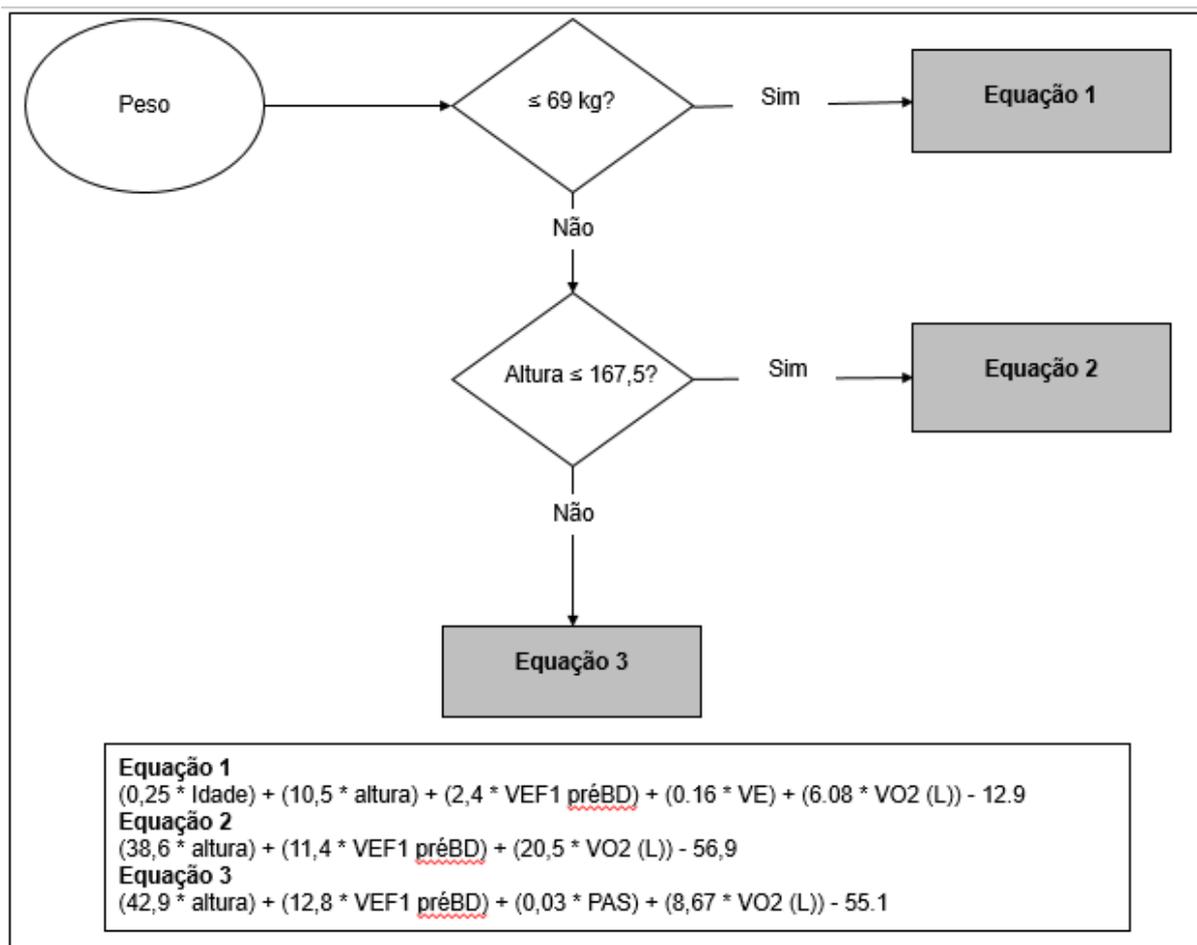


Figura 3 Fluxograma Modelo 02 – Árvore de decisão

6. DISCUSSÃO

O presente estudo almejou estabelecer um modelo computacional que auxiliasse na previsão da taxa de trabalho ideal a ser utilizada no teste de *endurance*, todavia os resultados obtidos a partir dos modelos propostos foram modestos.

Os recursos de IA, especialmente, no ramo de aprendizado de máquina têm crescente utilização no meio clínico. Sabendo que a “resposta” ao objetivo deste trabalho é uma variável numérica, tem-se uma tarefa de regressão associada, o algoritmo de escolha foi o M5P. Ele combina uma árvore de decisão convencional com a possibilidade de funções de regressão linear nos nós. Com isso, consegue obter como resposta uma variável numérica e as regras de decisão são indicados pelos ramos na árvore, assim como, apontado em nossos modelos. O modelo 1 obteve

única saída (modelo expresso em equação única) enquanto o modelo 2 apresentou 3 saídas (modelo expresso em árvore de decisão, a partir de variáveis condicionantes) (figura 3).

Esta lacuna na literatura, para prever a taxa de trabalho mais precisa para duração adequada do teste de *endurance*, tem mobilizado outros estudos que tem proposto soluções diferentes.

Utilizando regressão linear múltipla, Van der Vaart e colaboradores (2014)⁴⁴, basearam-se em um banco de dados de 156 pacientes (96 DPOC e 60 homens saudáveis) para a composição de um modelo matemático que pudesse prever a taxa de trabalho para que o teste de *endurance* durasse 6 minutos. Para cada grupo o estudo propôs diferentes modelos matemáticos, ambos em equação única e como principal variável a potência (W) alcançado no teste incremental prévio, semelhante ao modelo 1 deste trabalho. Num segundo momento, o modelo foi aplicado em 57 voluntários (27 com DPOC e 30 hígidos). Apesar da forte correlação entre W_{real} e $W_{predito}$ (DPOC= 0,937; saudáveis=0,978; $p < 0,001$), na DPOC, houve uma ampla variação de valores de W_{pico} , o que não ocorreu no grupo saudável. Este resultado sugere que W_{pico} em um teste incremental pode produzir uma base aceitável para calcular a taxa de trabalho de teste de *endurance* em pessoas saudáveis, mas não em pacientes com DPOC, uma vez que o intervalo de confiança relativo foi muito alto (-21/+23%).

O resultado evidenciado no estudo supracitado também foi encontrado neste estudo, mesmo com a forte correlação entre o W_{real} e o $W_{predito}$ ($\rho=0,89$) o modelo 1 apresentou ampla variação carga (w) predita pelo modelo, isso pode ser explicado pela relação linear entre o aumento do exercício e o desempenho aeróbico.

Mesmo com a presença de outras variáveis (antropométricas e função pulmonar) na composição do banco de dados o algoritmo M5P sugeriu a utilização da W_{pico} do TCI prévio como variável importante na composição do modelo 1. Para a composição do modelo 2 a variável W_{pico} do TCI foi retirada, assim este modelo foi expresso por 3 saídas (equações) como foi exposto no fluxograma (figura 3). Pode-se notar que na ausência da W_{pico} o algoritmo M5P necessitou de um número maior de variáveis para a composição desse novo modelo, no qual os principais “nós” são variáveis antropométricas, inicialmente o peso (kg) e depois a altura (m). Mesmo explorando

essas outras variáveis o resultado não foi satisfatório, onde a correlação foi inferior ao modelo 1, $\rho=0,57$ com coeficiente de determinação de $r^2=0,36(36\%)$.

Também baseado em variáveis antropométricas, Andrianopoulos e colaboradores (2014)⁷ analisaram retrospectivamente um conjunto de dados de 2.053 pacientes com DPOC e obtiveram resultados desanimadores. Os pacientes foram submetidos à avaliação da função respiratória; exames médicos e questionários, além de um TCI máximo onde foi determinada a W_{pico} seguido de dois testes de exercício: *endurance* com 75% da W_{pico} do TCI e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6m). Uma regressão linear múltipla foi usada para avaliar os determinantes, puderam concluir que o desempenho no teste de *endurance* esteve relacionado ao gênero ($r^2=15,1\%$), enquanto VEF_1 , IMC e CRF foram relacionados ao TC6m ($r^2=34,0\%$), questionando sua aplicabilidade.

Além de regressões lineares, outros estudos também apontaram outras soluções. Cinquenta e nove pacientes foram submetidos a testes de *endurance* com taxa de trabalho a 75% do TCI prévio. Apenas vinte e sete (46%) dos avaliados obtiveram T_{lim} fora do tempo almejado. A solução estabelecida foi o ajuste da carga de 75 para 90% para aqueles com T_{lim} superior a 8 minutos e 50% para os que pedalarão tempos inferiores a 3 minutos. De fato, após o ajuste da carga houve melhora na adequação da T_{lim} , 80% alcançaram o tempo almejado⁹. Esta é uma solução prática para individualização da carga, porém questiona-se a viabilidade da realização de mais testes em um mesmo dia, ou a necessidade de múltiplas visitas.

Mais recentemente, foi elaborado um novo protocolo para teste de *endurance* em DPOC⁴⁵. A despeito do teste padrão, o novo protocolo envolveu uma carga de trabalho crescente, a fim de reduzir extremos de T_{lim} . No estudo A 15 voluntários realizaram o teste com a taxa de trabalho inicial de 75% da W_{pico} do TCI e aumentou gradualmente com 3% a cada 2 minutos até a exaustão. No estudo B, com 18 voluntários, foi empregada 70% de W_{pico} e aumentou linearmente com 1% a cada minuto. Como resultado puderam observar que os novos protocolos reduziram o número de pacientes com tempos de *endurance* extremos (curto e longo) em comparação com o teste padrão. Na proposta A o aumento mais agressivo da carga pareceu menos vantajoso que o aumento linear. Mesmo com resultados otimistas são necessários um número maior de voluntários para a concretização do modelo⁴⁵.

Apesar dos resultados encontrados por meio do método proposto no presente estudo, os recursos de IA têm sido descritos com sucesso como ferramenta para predição da W_{pico} e VO_2 em TCI^{46,47}, mas ainda não para solucionar o problema levantado no presente trabalho. Os grandes limites relativos de concordância sugerem grande variabilidade da carga prevista (W), mas justifica-se a validação adicional com amostras reais, especialmente do Modelo 1. Como exposto, estudos anteriores neste campo também foram altamente desencorajadores, e testes adicionais continuam sendo uma alternativa para a otimização do Tlim. A determinação da taxa de trabalho de maneira individualizada ainda permanece uma lacuna a ser sanada com mais estudos.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo com o uso de Inteligência Artificial, mostrou intervalos de confiança relativos amplos para determinação da carga ideal de *endurance* em pacientes com DPOC. Uma validação com amostra prospectiva deverá ser realizada para verificar a porcentagem de classificação adequada para tempo ideal de exercício (entre 3-8 min), usando o Modelo 1 descrito neste trabalho. Além disso, outros trabalhos que incorporem estudos multicêntricos com maior número de indivíduos usando das técnicas computacionais de IA devem ser planejadas e realizadas.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Variáveis como força muscular respiratória, força muscular periférica e/ou variáveis subjetivas devem ser consideradas em futuros estudos prospectivos.

9. FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum tipo de financiamento público. Todavia, contou com apoio do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento e do Hospital Universitário Maria aparecida Pedrossian (HUMAP).

10. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2018;49(3). doi: 10.1183/13993003.00214-2017.
2. WHO – World Health Organization. (2020, 09 de dezembro). The top 10 causes of death. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Borel B, Provencher S, Saey D, Maltais F. Responsiveness of Various Exercise-Testing Protocols to Therapeutic Interventions in COPD. *Pulm Med.* 2013. doi: 10.1155/2013/410748.
4. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016;47(2). doi: 10.1183 / 13993003.00745-2015.
5. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, et al. Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5). doi:10.5935/abc.20160171.
6. Hossri CAC, Fernandes EL. Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício no diagnóstico diferencial da dispneia. *Rev. DERC.* 2018;24(3).
7. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MTJ, et al. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14(97). doi: 10.1186 / 1471-2466-14-97.
8. Neder JA, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3).
9. Degani-Costa LH, O'Donnell DE, Webb K, et al. Simplified Approach to Select Exercise Endurance Intensity for Interventional Studies in COPD. *COPD J.* 2018;0(0).
10. Vivodtzev I, Gagnon P, Pepin V, et al. Physiological Correlates of Endurance Time Variability during Constant-Workrate Cycling Exercise in Patients with COPD. *PLoS ONE.* 2011;6(2). doi: 10.1371 / journal.pone.0017007.
11. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A. et al. Comparação entre uma Alternativa e a Definição Clássica de Bronquite Crônica no COPD Gene. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12(3), 332–339. doi:10.1513/annalsats.201411-518oc

12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global initiative for chronic obstructive lung disease. <https://goldcopd.org/> (fevereiro, 2022)
13. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016;21(1):14-23. doi: 10.1111/resp.12660.
14. Halpin DMG, de Jong HJI, Carter V, Skinner D. Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine*. 2019;14:32-41. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.07.003. PMID: 31709400; PMCID: PMC6833455.
15. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(2), 111–122. doi:10.1056/nejmoa1411532 10.1056/NEJMoa1411532
16. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST. PMID: 20802169.
17. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415. PMID: 26755942; PMCID: PMC4693508.
18. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Estimativas específicas de gênero da prevalência de DPOC: uma revisão sistemática e meta-análise. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* . 2018;13:1507-1514. doi:10.2147/COPD.S146390
19. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019 Mar 19;25(1):47-57. doi: 10.26719/emhj.18.014. PMID: 30919925
20. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.2004;30:S5-S12.
21. O'Donnell DE. Hyperinflation, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*.2006;3. doi: 10.1513/pats.200508-093DO.
22. Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*.2006;32(2). doi:10.1590/s1806-37132006000200012.
23. Azevedo KRS. Avaliação Funcional Pulmonar na DPOC. *Pulm RJ*. 2013;22(22).

24. Barreiro E, Jaitovich A. Atrofia muscular na doença pulmonar obstrutiva crônica: bases moleculares e potenciais alvos terapêuticos. *Journal of Thoracic Disease*, 2018;10:S12-S1415–1424. doi:10.21037/jtd.2018.04.16810.21037/jtd.2018.04.1
25. O'Donnel DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.2001;164:5.
26. Su J, Li J, Lu Y. The rat model of COPD skeletal muscle dysfunction induced by progressive cigarette smoke exposure: a pilot study. *BMC Pulm Med*.2020;20:74. doi.org/10.1186/s12890-020-1109-y
27. Kagawa H, Miki K, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Oshitani Y, et al. Dyspnea and the Varying Pathophysiologic Manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Evaluated by Cardiopulmonary Exercise Testing With Arterial Blood Analysis. *Front. Physiol*.2018;9:1293.
28. Miki, K. Fisiopatologia Motora Relacionada à Dispnéia na DPOC Avaliada pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar. *Diagnostics*.2021;11(2):364. doi:10.3390/diagnostics11020
29. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercisetesting in the modern era. *Eur Respir ver*.2021;30:200187. doi.org/10.1183/16000617.0187-2020.
30. Hossri ACA, Almeida RL, Teixeira FRC, Osima GL, Mastrocola LE. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Sci*.2016;29(5):390-5.
31. Palange P, Laveneziana P, Neder J, et al., eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018.
32. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Ver*.2019;28: 180101. doi.org/ 10.1183/16000617.0101-2018
33. Neder JA, Phillips DB, Marillier M, Bernard AC, Berton DC, O'Donnell DE. Interpretação clínica do teste de esforço cardiopulmonar: Armadilhas e limitações atuais. *Fisiol frontal* . 2021;12:55. doi:10.3389/fphys.2021.552000
34. Clini E, Holland AE, Pitt F, et al., eds. *Textbook of Pulmonary Rehabilitation*. New York, Springer International Publishing, 2018.
35. Glaab T, Taube C. Guia prático para teste de exercício cardiopulmonar em adultos. *Respir Res*.2022;23:9. doi.org/10.1186/s12931-021-01895-6
36. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*.2013;128:873–934.

37. Puente-Maestu L, Villar F, Miguel J, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J.*2009;34. doi: 10.1183/09031936.00078308.
38. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J bras. Pneum.*2002;28(s3). doi:10.1590/S1806-37132007000400008
39. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Resp and Crit Care Med.*2006;173(12). DOI: 10.1164 / rccm.200508-1211ST.
40. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. doi:10.1590/S0100-879X199900060000715.
41. Frank E, Hall MA, Witten IH. The WEKA Workbench. Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques", Morgan Kaufmann, Fourth Edition, 2016.
42. Ross J. Quinlan: Learning with Continuous Classes. In: 5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence, Singapore, 343-348, 1992.
43. Thomas M. Mitchell. 1997. *Machine Learning* (1 ed.). McGraw-Hill, Inc., New York, NY, USA.
44. Van der Vaart H, Murgatroyd SR, Rossiter HB, Chen C, Casaburi R, Porszasz J. Selecting constant work rates for endurance testing in COPD: the role of the powerduration relationship. *COPD.*2014;11(3):267-76. doi:10.3109/15412555.2013.840572
45. Tufvesson E, Radner F, Papapostolou G, et al. Reduced Variability of Endurance Time in New Protocols for Exercise Tests in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:3003-3012. doi:10.2147/COPD.S268894
46. Akay, M. F., Zayid, E. I. M., Aktürk, E., & George, J. D. (2011). Artificial neural network-based model for predicting VO₂max from a submaximal exercise test. *Expert Systems with Applications*, 38(3),2010.doi:10.1016/j.eswa.2010.07.135
47. Eriksson G, Radner F, Peterson S, et al. A new maximal bicycle test using a prediction algorithm developed from four large COPD studies. *Eur Clin Respir J.* 2020;7(1):1692645. doi:10.1080/20018525.2019.1692645

ANEXOS

11. Parecer comitê de ética

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL - UFMS	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA DETERMINAÇÃO DA CARGA IDEAL NO TESTE DE CARGA CONSTANTE EM CICLOERGÔMETRO: Um estudo na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		
Pesquisador: FERNANDA GABRIELA DIAS		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 26621719.9.0000.0021		
Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.831.283		
Apresentação do Projeto:		
<p>Trata-se de um estudo transversal, analítico e retrospectivo. Os dados secundários procederão do centro de estudo que acompanha pacientes com DPOC, o Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFIR) da UFMS. Serão utilizados dados das avaliações antropométricas, de função pulmonar e ergoespirométricas de pacientes acometidos por DPOC já previamente avaliados (retrospectivo) no centro de estudo. Critérios de Inclusão: Dados pertencentes: Pacientes devidamente diagnosticados com DPOC; Pessoas de ambos os sexos; Que tenham idade entre 30 e 80 anos; Que estejam completos de medidas antropométricas (peso e altura) e carga tabágica; Dados de avaliação de função respiratória estática (espirometria e difusão do monóxido de carbono); Medidas resultantes do TCI e TCC (à 70-80% da carga baseada no TCI prévio); Critérios de exclusão: Pacientes que tenham dados incompletos; pacientes que tenham ultrapassado o tempo de 30 minutos no TCC. Pacientes acometidos por doenças cardiovasculares graves, diabetes mellitus não controlado e demais contra-indicações para o TCI. Os riscos são mínimos e envolvem possíveis constrangimentos quanto à divulgação dos dados secundários contidos nos sistemas dos centros de estudo, porém será garantido (por parte da pesquisadora) o sigilo de sua identificação contida nos mesmos, para isso não serão abordados os nomes, apenas código numérico.</p>		
Objetivo da Pesquisa:		
Objetivo Primário: Desenvolver um modelo computacional por meio de inteligência artificial para a		
Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande Bairro: Caixa Postal 540 CEP: 79.070-110 UF: MS Município: CAMPO GRANDE Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: ceponep.propp@ufms.br		



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.031.203

determinação da carga (w) Ideal utilizada na realização do teste de exercício cardiopulmonar de carga constante em pacientes acometidos por DPOC. Objetivo Secundário: Estabelecer as variáveis (respiratórias, antropométricas e funcionais) determinantes para o desempenho no teste de exercício cardiopulmonar carga constante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: são mínimos e envolvem possíveis constrangimentos quanto à divulgação dos dados secundários contidos nos sistemas dos centros de estudo, porém será garantido (por parte da pesquisadora) o sigilo de sua identificação contida nos mesmos, para isso não serão abordados os nomes de cada indivíduo, apenas código numérico.

Benefícios: socialmente a pesquisa tem grande vaila, pois, o estabelecimento de uma equação preditiva poderá nortear a melhor titulação de uma carga individual durante o TC em pacientes com DPOC; melhorando a efetividade do teste e poupando os pacientes de possíveis situações de desgaste ou repetição do teste por imprecisão técnica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentadas.

Recomendações:

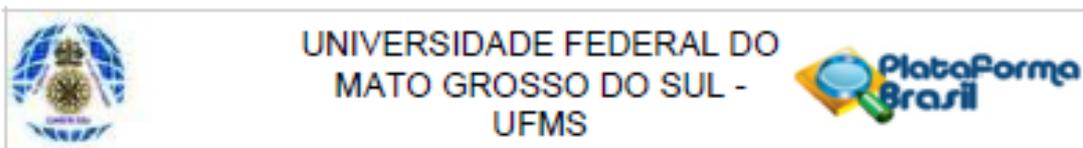
Conforme solicitado em parecer anterior, o pesquisador apresentou o TCLE, no entanto, ao analisar as novas informações prestadas, identificou-se a necessidade de adequação de caráter obrigatório na redação deste documento, solicita-se a retirada do Campo Eu,declaro. Cabe ressaltar que neste documento deve se garantir o sigilo da identidade do participante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme solicitado em parecer anterior, o pesquisador apresentou o TCLE, no entanto, ao analisar as novas informações prestadas, identificou-se a necessidade de adequação de caráter obrigatório na redação deste documento, solicita-se a retirada do Campo Eu,declaro. Cabe ressaltar que a pesquisa só poderá iniciar apos a sua adequação.

Considerações Finais a critério do CEP:

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



Continuação do Parecer: 3.631.283

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1478090.pdf	18/01/2020 17:21:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_001_IA_DPOC.pdf	18/01/2020 17:20:48	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta.pdf	18/01/2020 17:08:10	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Outros	Anuencia_LAFIR_002.pdf	18/01/2020 17:06:27	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IA_DPOC_comite002.pdf	18/01/2020 17:04:21	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Outros	compromisso_banco_dados.pdf	28/11/2019 10:16:41	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Outros	anuenciaFACOM.pdf	28/11/2019 10:13:17	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	folhadRostoPreenchida.pdf	28/11/2019 10:09:03	FERNANDA GABRIELA DIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 11 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

Fernando César de Carvalho Moraes
(Coordenador(a))

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

12. Comprovante de submissão em revista

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Disability and Rehabilitation

Manuscript ID

TIDS-04-2022-024

Title

Cycle Ergometry Endurance Time: Optimal Work Rate for 3-8 min Time Frame Prediction Using Machine Learning in COPD

Authors

Dias, Fernanda

Koch, Rodrigo

Araújo, Anderson

MULLER, PAULO

Date Submitted

04-Apr-2022

[Author Dashboard](#)

13. Artigo submetido

Disability and Rehabilitation



Cycle Ergometry Endurance Time: Optimal Work Rate for 3-8 min Time Frame Prediction Using Machine Learning in COPD

Journal:	Disability and Rehabilitation
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Research Paper
Keywords:	copd, artificial intelligence, trial, cardiopulmonary exercise tests, constant tests

SCHOLARONE™
Manuscripts



Cycle Ergometry Endurance Time: Optimal Work Rate for 3-8 min Time Frame Prediction Using Machine Learning in COPD

Journal:	<i>Disability and Rehabilitation</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Research Paper
Keywords:	copd, artificial intelligence, trial, cardiopulmonary exercise tests, constant tests

SCHOLARONE™
Manuscripts

Cycle Ergometry Endurance Time: Optimal Work Rate for 3-8 min Time Frame Prediction Using Machine Learning in COPD

Authorship order: Fernanda Dias¹ PT, Rodrigo Koch¹ FT MSc, Anderson Araújo² Comp Eng² DSc, Paulo T. Muller¹ MD PhD

¹Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP). Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil. ²Echocardiography Unit, Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil. ² Computer engineering department, UFMS, Brasil.

Contact of the corresponding author

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

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

Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79080-090, Campo Grande, Brazil. Phone: (+55-67) 33453149. FAX: (+55-67) 33453049.

E-mail: paulo.muller@ufms.br.

ABSTRACT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15 Broad-accepted guidelines and references advise a target *limit time of maximal*
16 *tolerance* (T_{lim}) ~ 6-min, or at least between 3-8-min, in order to avoid overcoming
17 the critical power, derived from the individual's power-duration relationship,
18 leading to a very shorter test (< 3min), or a sub-critical power test, leading to a
19 protracted period of time (> 8min). Individual's critical power determination
20 demands several tests and is unfeasible for clinical purposes. Several
21 propositions based in clinical and lung functions have previously been proposed.
22 We hereby propose a new function, based on artificial intelligence (AI) intended
23 to calculate the ideal work rate. Fifty COPD subjects, in a retrospective study,
24 were included. Clinical, lung function and maximal incremental tests data were
25 included. Applying a MP5 algorithm of IA, two models were derived. Model 1
26 was a simple multivariate analysis of regression with a coefficient of
27 determination of 0.80 for predictio of work rate, and Model 2 was a decision tree-
28 like model with worst result, coefficient o determonation of 0.36. Predicted
29 values presented a large relative limit of agreement and new studies with AI are
30 warranted.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Introduction

Increasing new treatment options for exertional dyspnea demand rigorous clinical trials in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a leading cause of morbidity and mortality around the world.¹ Cycle ergometry endurance tests (CEET) are now highly recommended in interventional efficacy guidelines in COPD^{2,3}, but the variability in time to maximal tolerance (T_{lim}) is challenging. Thus, broad-accepted guidelines and references in this topic advise a target T_{lim} ~ 6-min, or at least between 3-8-min, in order to avoid overcoming the critical power, derived from the individual's power-duration relationship, leading to a very shorter test (< 3min), or a sub-critical power test, leading to a protracted period of time (> 8min). Individual's critical power determination demands several tests and is unfeasible for clinical purposes^{3,4}.

In searching of clinical determinants of the T_{lim} for COPD, Andrianopoulos *et al.*⁵ and Vivodtzev *et al.*⁶ independently presented some clinical and fitness-derived prediction determinants for T_{lim} , but unfortunately they accounted for only 15.1% and 25.0% of endurance time variability during CEET, respectively. Hence, the usual rate of accurate target time frame between 3-8-min is as variable as 32% (n=19)⁷, 47% (n=58)⁴, 48% (n=40)⁸ or 49% (Male=1134)/43% (Female=868)⁵, taking into account CEET adjusted for 75% of the maximal work rate attained on a previous maximal incremental exercise testing (CPET), limited to individual's tolerance, as recommended. In addition, some authors proposed prediction algorithms for estimation of the critical power

1
2
3 from the corrected maximal work rate in the CPET, targeting a $T_{lim} \sim 6$ -min, but
4
5 this resulted in unacceptable values for predicted power-duration parameter and
6
7 high T_{lim} variability for COPD subjects⁸. Nonetheless, other strategies were
8
9 suggested. The addition of extra-tests, increasing from 75% to 90% of the maximal
10
11 work rate attained on CPET for “*high endurance*” subjects, and reducing from 75%
12
13 to 50% of the maximal work rate attained on CPET for “*low endurance*” subjects
14
15 substantially reduced the coefficient of variation for T_{lim} ⁴. However, this
16
17 strategy imposed additional visits and costs. Recently, a new protocol was
18
19 proposed, based on linear increase of work rate for 3%/2-min, starting with 75%
20
21 of the maximal work rate attained on CPET or 1%/min starting with 70% of the
22
23 maximal work rate attained on CPET⁷. Despite substantial reduction in
24
25 variability, the range of endurance time with the new method remained above
26
27 the recommended time frame for optimal evaluation.

28
29 In order to advance in this important issue, we design a study aiming for
30
31 increasing the prediction of T_{lim} , grounded on machine learning (ML) tools.
32
33 Thus, ML is an acknowledged instrument in respiratory medicine⁹ and, better
34
35 realized when applied to multi-contextual or multi-dimensional information, as
36
37 functional testing¹⁰. Using data base in a retrospective pooled analysis for clinical,
38
39 lung function and incremental CPET selected variables, we sought to develop a
40
41 new model for T_{lim} prediction during the CEET.

42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 **2.Methods**

54 55 56 57 **2.1.Design of the study and subjects**

58
59 This study was appraised and approved by our University Ethics
60
Committee (CAE) and strictly followed the precepts of the latest

1
2
3 Declaration of Helsinki and good medical practice recommendations. In
4
5 this retrospective, single-center and analytic study, 68 subjects with
6
7 COPD¹¹ were evaluated for inclusion/exclusion criteria. Patients over 40
8
9 years of age, former smokers of both sexes and at least 4-weeks free of
10
11 exacerbations, without comorbidities such as bronchial asthma, heart
12
13 failure, pulmonary interstitial disease or other comorbidities, except
14
15 controlled systemic arterial hypertension (SAH), and with a $T_{lim} < 20\text{min}$
16
17 on the CEET, were admitted to the study. Also, study inclusion criteria
18
19 required patients with COPD to demonstrate a forced expiratory volume
20
21 (FEV_1)/forced vital capacity (FVC) ratio less than the Low Limit of Normal (LLN)
22
23 and a $FEV_1 < 60\%$; Patients who were unable to exercise in a cycle ergometer,
24
25 with active participation in a rehabilitation or oxygentherapy program,
26
27 were not included. The individuals represent a convenient sample, and
28
29 although they were included in previous studies, there is no overlap in
30
31 results.
32
33
34
35
36
37
38

39 The subjects were invited for three visits. Individuals meeting study
40
41 inclusion criteria performed pulmonary function tests (PFTs) on the first study
42
43 visit; On the second and third study visits, participants underwent an
44
45 incremental CPET up to the limit of tolerance, intending to attain the
46
47 maximum power (watts, W) and a CEET, both on the same electric-bracked
48
49 cycle ergometer, respectively. Participants remained on standard medications for
50
51 the management of COPD on the exercise testing days. However, participants
52
53 were asked to abstain from taking depressant/stimulant medications or
54
55 ingesting caffeine on testing days.
56
57
58
59
60

2.2. Clinical evaluation and PFTs

Clinical assessment, including detailed imaging study and check for comorbidities, was performed by a pulmonologist. Thereafter, anthropometric measurements, familiarization tests, and pulmonary function assessment - always in the morning - were performed by other involved researchers. Clinical stability and optimization of the drugs for COPD were strictly considered. Regular use of medications was allowed during exercise tests. Complete spirometry tests with a bronchodilator (400 µg Salbutamol®) and lung diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) both followed standard recommendation, and acceptable values within the reproducibility limits of our laboratory¹² were obtained, with previously published reference values^{13,14}.

2.3. CPET

The incremental CPET followed the routine of our laboratory and has been previously published. Briefly, after strict recommendation of abstinence from stimulants and depressants, using only the habitual medication, the individuals were stimulated pedalling to 50 cycles min⁻¹, after 2-min of rest and 2-min of warm-up, toward maximum work rate tolerance, that is, when they could not pedal for more than 10s over 40 cycles min⁻¹, under the strong stimulus of the examiner and present subjective signs of intense exhaustion¹⁵. The initial power of "0" W during warm-up was increased in ramp 5-10 W min⁻¹ as the forced expiratory volume in the first second (FEV₁) was less or greater than 1 Liter, respectively. Breath-by-breath oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), exhaled carbon-dioxide ($\dot{V}CO_2$), minute-ventilation (\dot{V}_E), and their respiratory-rate (f_R) and

1
2
3 tidal volume (V_T) components were measured through an Vmax™ 229 *Encore*
4 metabolic chart (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA, 2011), calibrated at two
5
6 moments with high precision gases (GAMA-GASES, São Paulo, Brazil). Heart
7
8 rate (HR) and arrhythmia were monitored using an ECG system (Cardiosoft®,
9
10 General Electric, Milwaukee, USA, 2012), integrated into the metabolic system
11
12 and programmed to control an electromagnetically braked cycle ergometer,
13
14 Vsprint-200p model (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA, 2011). Continuous
15
16 peripheral digital oximetry monitoring (SpO_2) was performed by a DIXTAL
17
18 DX2010™ system (Dixtal, Manaus, Brazil, 2010).
19
20
21
22
23
24

25 **2.4.CEET**

26
27
28 In the third visit of this study, each subject underwent endurance tests
29
30 with the same target power (75% of the maximum load in the TECP), at the same
31
32 height of the saddle, identical monitoring system, and at very-close conditions of
33
34 temperature and humidity in the laboratory environment ($22 \pm 0.7^\circ\text{C}$). Subjects
35
36 underwent tests up to T_{lim} , with hemodynamic (systemic blood pressure and
37
38 heart rate) and sensory data (Borg 0-10) collected every 2 min and at T_{lim} . The
39
40 same criteria for interrupting the above-described tests for CPET were used for
41
42 CEET and details of the were previously published^{16,17}.
43
44
45
46
47

48 **2.5.Data analysis**

49
50 After downloading the CPET data to an Excel® worksheet, the $V'O_{2peak}$
51
52 and corresponding power (W_{peak}) were considered the highest value just before
53
54 recovery. Data are presented as mean \pm SD. To reach the preliminary results,
55
56 several algorithms were tested using the WEKA software¹⁸ and the technique
57
58 that had the best results on the initial database was M5P.
59
60

1
2
3 The M5P is a reconstruction of Quinlan's M5 algorithm to induce decision trees
4 from regression models. It combines a conventional decision tree with the
5 possibility of linear regression functions at nodes. With this, it manages to obtain
6 a numerical variable as an answer and the decision rules are indicated by the
7 branches in the tree. In addition, Bland-Altman statistics/plots and Pearson
8 correlation for agreement between predicted and real values for ideal work rate
9 were performed. PRISM 6.0 software was used for graphical and statistical
10 analysis (GraphPad Software®, La Jolla California USA).
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

23 **Results**

24
25
26 Basic demographic and clinical characteristics for COPD subjects are
27 reported in Table 1. The sample embraces mainly severe and very-severe COPD
28 subjects, with an average $FEV_1=40\pm 12$ and an average $V'O_{2peak} < 1$ L (Table 1).
29
30
31
32

33
34 Two models based on AI were described. Model 1 performed better
35 ($W_{predicted}=0.565*W_{peak}+10.9$), with a coefficient of determination $r^2= 0.80$ (Figure
36 1 A). Model 2 was based on decision tree (Figure 3) and performed worst, with a
37 $r^2= 0.36$ (Figure 1 B). In addition, Model 1 showed absolute limits of agreement
38 of 10 Watts (1.96 SD), with non-significant bias ($p=0.125$) for the difference
39 between $W_{real} - W_{predicted}$ values (Figure 2 A and Table 2). Mean absolute error,
40 coefficient of determination and relative limits of agreement for both models are
41 shown in Table 3. Both models showed high relative limits of agreement (IC95%).
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

This study intended to perform an advanced computational analysis aiming to predict ideal work rate during endurance tests in COPD subjects. Ideal work rate is reached as long the subjects present exercise intolerance within the 3-8 min time frame. Our results were modest, and artificial intelligence as a tool for this objective was not superior to previous studies. The large relative limits of agreement suggests great variability, but additional validation with real samples are warranted.

Previous studies in this field were also highly discouraging, and additional tests continue to be an alternative for subjects that stay below or above the suggested time frame for endurance tests. Artificial intelligence as a tool for prediction of maximal exercise work rate or oxygen consumption has been described with success¹⁹. This could be explained by the linear relationship between exercise increase and aerobic performance. Conversely, during constant work rate tests, in especial for a restricted time frame, power time relationship develop and put additional complexities in this determination.

Thus, prediction has been tried with several baseline and resting variables, including handgrip, pulmonary lung function, clinical data and maximal exercise data⁶. However, results are very discouraging. Tests supported by prediction based on power-time curves, intending to adapt to the critical power at individual level were also not sufficient reliable, and the great variability of predicted work rate preclude clinical utilisation.

In view of the great interest in predict the ideal work rate, other strategies are currently supported, as additional tests with 50% of maximal work rate

1
2
3 attained on incremental tests for subjects that not reached 3min or adjusting for
4
5 90% of the maximal work rate for subjects that overcome 8min. This strategy has
6
7 the additional problem with additional visits and costs.
8
9

10 Thus, in conclusion, our study do not added more reliable data cmpared
11
12 to previous studies that incorporated commom multivariated regression
13
14 analysis. In addition, validation of Model 1 with real sample is warranted.
15
16
17

18 **Conflict of interest**

19
20 The authors report no relationships that could be construed as a conflict of
21
22 interest.
23
24

25 **Aknowledgments**

26
27 The authors would like to thank the technical support team for their help and Dr.
28
29 Erlandson Saraiva for his kindly assistance.
30
31
32

33 **References**

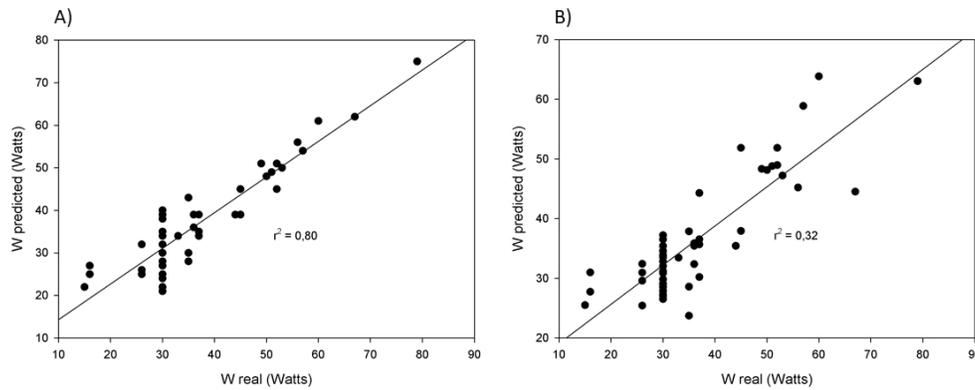
- 34
35 1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis,
36
37 Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD
38
39 Executive Summary. *Eur Respir J*. Mar 2017;49(3)doi:10.1183/13993003.00214-2017
40
41
42 2. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of
43
44 cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev*. Dec
45
46 2019;28(154)doi:10.1183/16000617.0101-2018
47
48
49 3. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the
50
51 evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. Feb
52
53 2016;47(2):429-60. doi:10.1183/13993003.00745-2015
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 4. Degani-Costa LH, O'Donnell DE, Webb K, et al. A Simplified Approach to Select
4 Exercise Endurance Intensity for Interventional Studies in COPD. *COPD*. 04
5 2018;15(2):139-147. doi:10.1080/15412555.2018.1428944
6
7
- 8 5. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, et al. Characteristics and
9 determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with
10 COPD. *BMC Pulm Med*. May 31 2014;14:97. doi:10.1186/1471-2466-14-97
11
12
- 13 6. Vivodtzev I, Gagnon P, Pepin V, et al. Physiological correlates of endurance time
14 variability during constant-workrate cycling exercise in patients with COPD. *PLoS One*.
15 Feb 28 2011;6(2):e17007. doi:10.1371/journal.pone.0017007
16
17
- 18 7. Tufvesson E, Radner F, Papapostolou G, et al. Reduced Variability of Endurance
19 Time in New Protocols for Exercise Tests in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.
20 2020;15:3003-3012. doi:10.2147/COPD.S268894
21
22
- 23 8. van der Vaart H, Murgatroyd SR, Rossiter HB, Chen C, Casaburi R, Porszasz J.
24 Selecting constant work rates for endurance testing in COPD: the role of the power-
25 duration relationship. *COPD*. Jun 2014;11(3):267-76.
26 doi:10.3109/15412555.2013.840572
27
28
- 29 9. Exarchos KP, Kostikas K. Artificial intelligence in COPD: Possible applications
30 and future prospects. *Respirology*. 07 2021;26(7):641-642. doi:10.1111/resp.14061
31
32
- 33 10. Estépar RSJ. Artificial Intelligence in COPD: New Venues to Study a Complex
34 Disease. *Barc Respir Netw Rev*. 2020 May-Dec 2020;6(2):144-160.
35 doi:10.23866/BRNRev:2019-0014
36
37
- 38 11. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis,
39 management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive
40 summary. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 2013;187(4):347-65.
41
42
- 43 doi:10.1164/rccm.201204-0596PP
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 12. Goelzer LS, Medeiros SG, Giacomini AC, Mustafa RC, Müller PeT. Effects of
4 EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected
5 abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. *Int J Cardiol.* Jan
6 2016;203:888-90. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.076
7
8
9
10
11
12 13. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests.
13 III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* Jun
14 1999;32(6):729-37.
15
16
17
18
19 14. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in
20 white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007 Jul-Aug 2007;33(4):397-406.
21
22
23
24 15. Müller PT, Nogueira JZ, Augusto TR, Chiappa GR. Faster oxygen uptake, heart
25 rate and ventilatory kinetics in Stepping compared to Cycle ergometry in COPD patients
26 during moderate intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* Jan
27 2019;doi:10.1139/apnm-2018-0662
28
29
30
31
32
33 16. Paulin FV, Zagatto AM, Chiappa GR, Müller PT. Addition of vitamin B12 to
34 exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: A
35 randomized and controlled study. *Respir Med.* Jan 2017;122:23-29.
36
37
38
39
40
41
42
43 17. Muller PT, Saraiva EF. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD:
44 A pragmatic approach. *Clin Physiol Funct Imaging.* Jan 2021;41(1):103-109.
45
46
47
48
49
50
51
52
53 18. Smith TC, Frank E. Introducing Machine Learning Concepts with WEKA.
54 *Methods Mol Biol.* 2016;1418:353-78. doi:10.1007/978-1-4939-3578-9_17
55
56
57
58 19. Eriksson G, Radner F, Peterson S, et al. A new maximal bicycle test using a
59 prediction algorithm developed from four large COPD studies. *Eur Clin Respir J.*
60 2020;7(1):1692645. doi:10.1080/20018525.2019.1692645

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

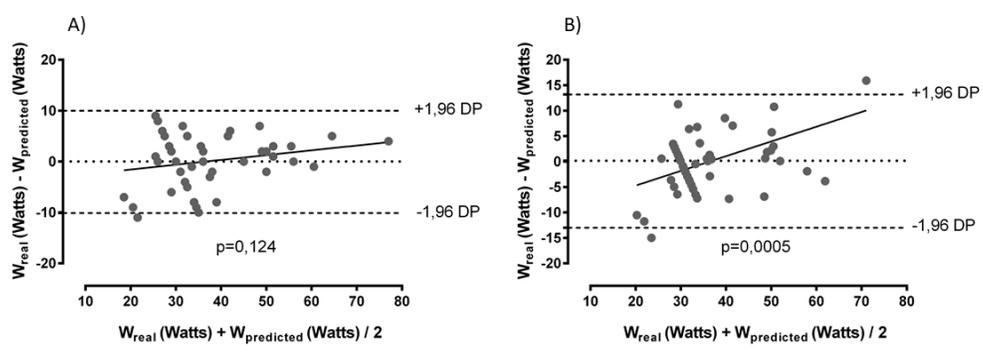
For Peer Review



Pearson correlation data for real vs predicted

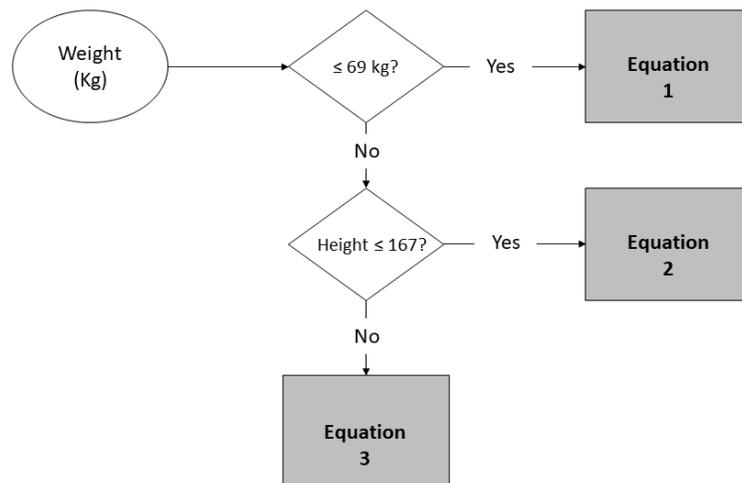
298x121mm (96 x 96 DPI)

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



Bland-Altman data

297x110mm (96 x 96 DPI)



Equation 1
 $(0,25 * \text{Age}) + (10,5 * \text{Height}) + (2,4 * \text{FEV}_1 \text{ (L) pre-BD}) + (0,16 * \text{peakV}'_e) + (6,08 * \text{peakV}'\text{O}_2 \text{ (L)}) - 12,9$

Equation 2
 $(38,6 * \text{Height}) + (11,4 * \text{FEV}_1 \text{ (L) pre-BD}) + (20,5 * \text{peakV}'\text{O}_2 \text{ (L)}) - 56,9$

Equation 3
 $(42,9 * \text{Height}) + (12,8 * \text{FEV}_1 \text{ (L) pre-BD}) + (0,03 * \text{peakSAP}) + (8,67 * \text{peakV}'\text{O}_2 \text{ (L)}) - 55,1$

Flow-Chart

288x189mm (96 x 96 DPI)

Table 1 Baseline clinical characteristics, lung function and cardiopulmonary exercise testing data. N=50.

Variables	Values
<i>Clinical data</i>	
Age, yrs	62±7
Gender M/F, (n)	21/29
Weight, Kg	69±16
Height, meter	1,62±0,1
BMI, kg/m ²	26±5
Smoking, (p-y)	60±40
<i>Lung Function</i>	
DLco, % pred corr	53±20
DLco, mmHg/mL/s	9,4±5,3
FEV ₁ , (post), % pred	40±12
FVC, (post), % pred	75±18
VEF ₁ /CVF (pós), %	45±9
<i>Incremental CPET</i>	
$\dot{V}O_{2peak}$, L/min	0,95±0,33
$\dot{V}O_{2peak}$, mL/kg/min	14±3
$\dot{V}O_{2peak}$, % pred	67±16
W _{peak} , Watts	46±21
W, % pred	41±15
$V_{E peak}$, L	32±9
O ₂ -pulse _{peak} , mL/beat	8±3
VE/VCO _{2peak}	35±7
HR, beats/min	119±17
SAP, mmHg	172±22
DAP, mmHg	104±16
SpO ₂ , %	92±5
<i>Constant work rate test</i>	
W, Watts	37±13
T _{lim} , s	285±82

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; Smoking c/ex/n (current/ex smoker /never smoked); Hb: hemoglobin; SAP: systolic blood pressure; Rx "dry lung" index (normal<0,5); MI: myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; FEV₁: forced expired volume in the first second; FVC: forced vital capacity; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; EF: ejection fraction; PSAP: pulmonary artery systolic pressure; LVST: diastolic septum thickness; LVPWST: left ventricular thickness of the posterior wall, LVM: left ventricular mass, CSA: cross sectional area, AP/Ao: pulmonary-to-aorta ratio, RVP: right inferior pulmonary vein, LAA: low pulmonary attenuation; HRCT: high resolution computed tomography.

Table 2 Real and predicted W (Watts) for Model 1 and Model 2

	Mean	SD	Median	min	max	<i>p</i> -value
<i>Model 1</i>						
W_{real} , Watts	37	13	30	15	79	-
$W_{predicted}$, Watts	37	12	34	21	75	-
$W_{real} - W_{predicted}$, Watts	4	3	3	0,1	11	0,125
<i>Model 2</i>						
W_{real} , Watts	37	13	30	15	79	-
$W_{predicted}$, Watts	37	10	33	24	22	-
$W_{real} - W_{predicted}$, Watts	5	5	3	0,1	0.070	0,005

Abbreviations: *W*: Work rate, Watts

Table 3 Absolute mean error, coefficient of determination and IC95% for Model 1 and Model 2

	Mean error	R ²	IC95 (%)
<i>Model 1</i>	4,0±3,2	0,80	-36/+34
<i>Model 2</i>	4,7±4,6	0,36	-40/+36

Abbreviations: R²= coefficient of determination; IC95= 95% Bland-Altman limits of agreement (%).