

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

KARINA AYUMI MARTINS UTIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DE VENTRÍCULO ESQUERDO NÃO ALTERA A
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO**

**CAMPO GRANDE
2018**

KARINA AYUMI MARTINS UTIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DE VENTRÍCULO ESQUERDO NÃO ALTERA A
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do título de mestre em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,
MS, sob a orientação do Professor Doutor Paulo
de Tarso Guerrero Müller

**CAMPO GRANDE
2018**

KARINA AYUMI MARTINS UTIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DE VENTRÍCULO ESQUERDO NÃO ALTERA A
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do título de mestre em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,
MS, sob a orientação do Professor Doutor Paulo
de Tarso Guerrero Müller

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

Campo Grande, de de 2018.

BANCA EXAMINADORA

NOTA/CONCEITO

Paulo de Tarso Guerrero Müller – Faculdade de Medicina – UFMS
(presidente)

Paula Felipe Martinez – Instituto Integrado de Saúde – UFMS
(titular)

Karla Luciana Magnani – Instituto Integrado de Saúde – UFMS
(titular)

Rondon Tosta Ramalho – Faculdade de Medicina – UFMS (suplente)

Dedico este trabalho ao meu orientador, doutor Paulo, e a todos os profissionais que compartilham da mesma sede por conhecimento e lutam pelo avanço da ciência todos os dias.

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia ter chegado ao que chegou sem o valioso apoio da minha “equipe”.

Primeiramente, ao meu orientador, Professor Doutor Paulo de Tarso Guerrero Müller, por ter me aceitado na condição de orientanda, acreditado no meu potencial e me dado uma missão tão importante e tão desafiadora, que foi o desenvolvimento deste trabalho.

À fisioterapeuta Gisele Walter da Silva Barbosa e ao fisioterapeuta Alessandro Gomes Ramos, que foram as pessoas que me mostraram o caminho das pedras dentro de um laboratório de fisiopatologia respiratória. Obrigada por tudo que me ensinaram, desde o primeiro dia, e por me lembrarem sempre que podiam, que tudo daria certo no fim desta jornada.

Ao fisioterapeuta Tiago Rodrigues de Lemos Augusto, que foi meu parceiro de trabalho durante todo o processo de coleta de dados e confecção de dissertação. Obrigada pela imensurável colaboração, bondade e pela enorme paciência.

À cardiologista Ana Christina pela imensa colaboração e por ter dedicado seu tempo ao cuidadoso exame de ecocardiografia de todos os pacientes desta pesquisa.

À toda a equipe do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Hospital Universitário: secretário Vander Gomes, enfermeira Alexandra Rezende e médicos Caroline Torres e Luiz Patusco, por estarem sempre dispostos a contribuir e pelo melhor ambiente de trabalho que já puderam me proporcionar. Em especial]
[à técnica de enfermagem Jussara Borges Camargo pela cuidadosa e dedicada ajuda na seleção de participantes da pesquisa.

Aos pacientes do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, que generosamente aceitaram participar do estudo. Sem eles, não chegaria até aqui.

À grande amiga Luciana Shirley Pereira Zanela, pelas cuidadosas contribuições ao ler e reler este trabalho, desde a concepção do seu projeto, até a construção desta dissertação, por me impulsionar, motivar e tranquilizar sempre com seus gestos e palavras.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os meus familiares e amigos pelo apoio incondicional e compreensão nos momentos de ausência, especialmente aos meus pais, que tornaram possível minha permanência nesta cidade e o cumprimento desta etapa.

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

RESUMO

A disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (DDVE) vem se destacando como uma condição muito frequente entre indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A DDVE trata-se de importante causa de insuficiência cardíaca e atua enquanto mecanismo que, de forma independente, diminui a tolerância ao exercício o que evidencia a importância da avaliação da interação entre DPOC e DDVE. A hiperinsuflação pulmonar estática e dinâmica vem sendo frequentemente estudada entre pacientes com sobreposição de DPOC-DDVE, mas ainda existem lacunas na literatura com relação a esta temática. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre DDVE e hiperinsuflação pulmonar avaliada de forma dinâmica (HD) em uma amostra de pacientes ambulatoriais com DPOC e correlacionar estes dados com variáveis de tolerância ao exercício. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 34 indivíduos foram submetidos a testes de função pulmonar, teste de exercício cardiopulmonar (TECP) padronizado e doppler-ecocardiografia transtorácica. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou não de DDVE, avaliada pela doppler-ecocardiografia transtorácica. Dezesete indivíduos com DPOC e 17 com sobreposição DPOC-DDVE foram comparados quanto às características demográficas, antropométricas, de função pulmonar e às variáveis de tolerância ao exercício. Os grupos não apresentaram diferenças quanto às variáveis de HD avaliadas em teste de *metronome-paced tachypnoea* (ΔCI_{MPT}) ($0,5 \pm 0,2$ versus $0,5 \pm 0,3$), nem no TECP ($\Delta CI_{EXERCÍCIO}$) ($0,6 \pm 0,3$ versus $0,6 \pm 0,4$), mas o ΔCI_{MPT} apresentou correlação negativa com o tempo de desaceleração da onda E ($p=0,028$), obtida através da doppler-ecocardiografia transtorácica. Quanto à tolerância exercício, não houveram diferenças significativas entre os grupos, porém foi observada correlação positiva ($p=0,028$) entre volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e consumo de oxigênio no pico do exercício. Concluiu-se, portanto, que a presença da DDVE, devidamente diagnosticada, não ocasiona maiores níveis de hiperinsuflação dinâmica, tampouco prejuízos na tolerância ao exercício de indivíduos com DPOC. No entanto, indicadores isolados de pressão enchimento e relaxamento diastólico se correlacionam com variáveis obtidas no TECP e HD.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Insuficiência cardíaca diastólica. Hiperinsuflação pulmonar. Tolerância ao exercício. Teste de exercício.

ABSTRACT

Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) has emerged as a very common condition among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). LVDD is an important cause of heart failure and acts as a mechanism that independently decreases exercise tolerance, which highlights the importance of evaluating the interaction between COPD and LVDD. Static and dynamic pulmonary hyperinflation has been frequently studied among patients with COPD-LVDD overlap, but there are still divergence in the literature regarding this topic. Thus, the objective of this study was to evaluate the relationship between LVDD and dynamically assessed pulmonary hyperinflation (DH) in a sample of outpatients with COPD and to correlate these data with exercise tolerance variables. After applying the inclusion and exclusion criteria, 34 subjects underwent lung function tests, standardized cardiopulmonary exercise testing (CPET) and transthoracic Doppler-echocardiography. Subjects were divided into two groups, according to the presence or absence of LVDD, assessed by transthoracic Doppler echocardiography. Seventeen individuals with COPD and 17 with COPD-LVDD overlap were compared for demographic, anthropometric, pulmonary function, and exercise tolerance variables. The groups did not present differences regarding the DH variables evaluated in the metronome-paced tachypnoea test (ΔCI_{MPT}) (0.5 ± 0.2 versus 0.5 ± 0.3), nor in the CPET ($\Delta CI_{EXERCISE}$) (0.6 ± 0.3 versus 0.6 ± 0.4), but the ΔCI_{MPT} showed a negative correlation with the E wave deceleration time ($p = 0.028$), obtained through transthoracic Doppler echocardiography. Regarding exercise tolerance, there were no significant differences between the groups, but a positive correlation ($p = 0.028$) was observed between left atrium volume indexed by body surface and oxygen consumption at the peak of exercise. It was concluded, therefore, that the presence of LVDD, duly diagnosed, does not cause higher levels of dynamic hyperinflation, nor any impairment in the tolerance to the exercise of individuals with COPD. However, isolated indicators of filling pressure and diastolic relaxation correlate with variables obtained in CPET and DH.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Diastolic heart failure. Pulmonary hyperinflation. Exercise tolerancy. Exercise test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pacientes avaliados durante o estudo.....	322
Figura 2 - Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e variação da capacidade inspiratória obtida no teste de exercício cardiopulmonar.	377
Figura 3 - Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e variação da capacidade inspiratória obtida no teste de MPT.....	388

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, carga tabágica, gravidade da limitação do fluxo aéreo (GOLD), nível de dispneia (mMRC) e variáveis de função pulmonar em repouso.....	333
Tabela 2 - Comparação dos parâmetros da doppler-ecocardiografia transtorácica, de acordo com a presença ou ausência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (n=34).....	344
Tabela 3 - Dados obtidos a partir do teste de exercício cardiopulmonar limitado por sintomas de acordo com a presença ou ausência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo.	355
Tabela 4 - Correlações entre variáveis de tolerância ao exercício e variáveis de função diastólica de ventrículo esquerdo (n=34)	366

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A – velocidade pico de enchimento diastólico tardio

CI – capacidade inspiratória

CI_{basal} – capacidade inspiratória de repouso

cmH₂O – centímetros de água

CO₂ – dióxido de carbono

CPT – capacidade pulmonar total

CI_{basal}/CPT_{prevista} – relação entre capacidade inspiratória de repouso e capacidade pulmonar total prevista para variáveis demográficas e antropométricas

CVF – capacidade vital forçada

DDVE – disfunção diastólica de ventrículo esquerdo

DL_{CO} – capacidade de difusão do monóxido de carbono

DL_{Cocor} – difusão de monóxido de carbono corrigida com os valores de hemoglobina

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DTFP – Diretrizes para Testes de Função Pulmonar

e' – velocidade anular mitral diastólica precoce no doppler tecidual

E – velocidade pico de enchimento diastólico precoce

E/A – relação entre velocidade pico de enchimento diastólico precoce e velocidade pico de enchimento diastólico tardio

E/e' – relação entre velocidade pico de enchimento diastólico precoce e velocidade anular mitral diastólica precoce no doppler tecidual

FEF 25-75% – fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada

FR – frequência respiratória

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HD – hiperinsuflação dinâmica

Hz – Hertz

HUMAP – hospital universitário Maria Aparecida Pedrossian

IMC – Índice de massa corpórea

LAFIR – laboratório de fisiopatologia respiratória

L – litros

mcg - microgramas

MPT – metronome-paced tachypnoea

mL – mililitros

MMII – membros inferiores

mMRC – *modified Medical Research Council* (escala de dispneia)

O₂ – oxigênio

P_{EF}CO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono ao final de expiração

P_{EF}O₂ – pressão expirada de oxigênio

RPM – rotações por minuto

R5 – resistência das vias aéreas a 5 Hz

R5-R20 – diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz

s – segundos

SBPT – sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia

SPMR – serviço de pneumologia e medicina respiratória

SpO₂ – saturação da oxiemoglobina pela oximetria de pulso

TD – tempo de desaceleração da onda E

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos

TECP – teste de exercício cardiopulmonar

VAEi – volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal

V̇O₂ – consumo de oxigênio

V̇CO₂ – liberação de dióxido de carbono

VE – ventrículo esquerdo

VD – ventrículo direito

V̇_E – volume minuto expirado

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

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

V̇_E/V̇CO₂ – equivalente ventilatório para o dióxido de carbono

V̇_E/V̇O₂ – equivalente ventilatório para o oxigênio

V̇O₂ – consumo de oxigênio

V_T – volume corrente

VRI – volume de reserva inspiratória

X5 – reatância das vias aéreas à 5 Hz durante a oscilometria de impulso

ΔCI_{MPT} – diferença entre a capacidade inspiratória basal e após taquipneia induzida por metrônomo

ΔCI_{EXERCÍCIO} – diferença entre a capacidade inspiratória basal e no pico do exercício

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	15
2.2 Disfunção Diastólica de Ventrículo Esquerdo	17
2.2.1 Definição, causas e consequências	17
2.2.2 DDVE na DPOC.....	18
2.3 Hiperinsuflação Dinâmica	20
2.3.1 Definição, causas e consequências	20
2.3.2 Hiperinsuflação pulmonar e VE	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral.....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 Tipo de pesquisa, local e período da pesquisa.....	25
4.2 Participantes da pesquisa.....	25
4.3 Procedimentos de coleta de dados.....	26
4.3.1 Testes de função pulmonar	26
4.3.1.1 Oscilometria de impulso	26
4.3.1.2 Espirometria	27
4.3.1.3 Teste de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}).....	27
4.3.1.4 Coleta da CI de repouso e após Hiperventilação Metrônomo Controlada (MPT)	28
4.3.2 Doppler-Ecocardiografia transtorácica.....	28
4.3.3 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)	29
4.4 Organização e análise dos dados	30
4.5 Aspectos éticos	31
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS	44

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	53
APÊNDICE B – Resumos enviados para o <i>European respiratory society international congress 2018</i>.....	59
APÊNDICE C – Ficha de coleta de dados.....	59
ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	61

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, causados por anormalidades nas vias aéreas e/ou nos alvéolos, em resposta à inalação de partículas ou gases tóxicos (GOLD, 2017).

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 desses pacientes e dispêndio de recursos financeiros devido ao aumento de gastos ambulatoriais e hospitalares com o tratamento da doença (FERREIRA, 2012).

Entre pacientes com DPOC, doenças cardiovasculares são responsáveis por, aproximadamente, 50% das hospitalizações e 20% das mortes (NUSSBAUMER-OCHSNER e RABE, 2011) e a disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (DDVE) vem se destacando como uma condição muito frequente nesses pacientes. Estudos apontam que ela está presente em, pelo menos, 47,5% desta população (GUPTA *et al.*, 2011; FREIXA *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2015; RAWY e FATALLA, 2015), chegando a 90% em casos mais graves de DPOC (LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013). A DDVE trata-se de importante causa de insuficiência cardíaca (DOUGHERTY *et al.*, 1984; KESSLER 1988), atuando enquanto mecanismo que, de forma independente, diminui a tolerância ao exercício (OTTO *et al.*, 2011) o que adiciona importância à avaliação da interação entre essas duas condições clínicas.

Outra condição frequente em indivíduos com DPOC é a hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD), presente em 63,3 a 80% dos pacientes (CORDONI *et al.*, 2012; O'DONNELL, REVILL e WEBB, 2001). A HD é um importante mecanismo ventilatório que adiciona comprometimento da tolerância ao exercício (CORDONI *et al.*, 2012; O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001; SCLAUSER PESSOA *et al.*, 2007; STEVENS, *et al.*, 2013; TZANI *et al.*, 2011). Estudos têm avaliado a relação entre variáveis de função cardíaca e hiperinsuflação no indivíduo com DPOC e, em estudo prévio, Vassaux *et al.* (2008) revelaram que pode haver uma interação entre hiperinsuflação e redução da função cardíaca que pode interferir negativamente na tolerância ao exercício. Reforçando esta afirmativa, Watz *et al.* (2010) comprovam que existe relação entre enchimento de ventrículo esquerdo (VE) prejudicado e hiperinsuflação pulmonar, avaliada de forma estática, e que ambas as variáveis estão relacionadas com a diminuição da distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).

Entretanto, em pesquisa mais recente, Goelzer *et al.* (2016) indicaram correlação negativa entre a hiperinsuflação avaliada de forma dinâmica e pressão de enchimento de VE. Neste sentido, constata-se a escassez de estudos e a falta de consenso na literatura existente, que retratem a relação entre DDVE e HD.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A prevalência da DPOC é alta e crescente. Em 1990, entre pessoas com 30 anos ou mais, atingia 10,7% da população mundial e, em 2010, quando ela ocupava o terceiro lugar no ranking mundial das principais causas de morte (LOZANO *et al.*, 2012), este número aumentou para 11,7% (ADELOYE *et al.*, 2015). Entre as diferentes regiões da Organização Mundial de Saúde, a prevalência mais alta de DPOC foi estimada nas Américas (15,2% em 2010) (ADELOYE *et al.*, 2015). Além de importante causa de morbidade, é responsável por 3 milhões de mortes por ano, atingindo 5% entre todas as causas (GOLD, 2017). Com relação ao Brasil, foi encontrada prevalência de DPOC em 25% de fumantes e, a partir deste dado, estima-se que existam 7,5 milhões de pessoas com DPOC (MENEZES *et al.*, 2005; BRASIL, 2010) e o custo estimado por paciente com o tratamento da doença, a cada ano, é de US\$ 1.522,00 (BRASIL, 2010).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (2016) define a DPOC como uma entidade clínica caracterizada pela limitação persistente do fluxo aéreo, sendo esta, geralmente progressiva e associada à resposta inflamatória pulmonar causada pela exposição à fumaça de tabaco, exposição ocupacional e combustão de biomassa. A doença se manifesta pela combinação de bronquite crônica e enfisema pulmonar. A bronquite crônica é definida pela presença constante ou por aumentos recorrentes das secreções brônquicas suficientes para causar expectoração. Essas secreções produzem alterações no fluxo aéreo e devem estar presentes em pelo menos três meses durante um ano, em dois anos sucessivos, estando eliminadas outras causas de produção de expectoração crônica. Já o enfisema pulmonar, é caracterizado por alargamento anormal permanente nos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição de suas paredes (CIBA GUEST SYMPOSIM, 1959).

Segundo a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2017), o diagnóstico da DPOC deve ser considerado em pacientes com dispneia, tosse crônica, produção de expectoração e/ou história de exposição a fatores de risco da doença, como tabagismo, gases tóxicos provenientes de queima de combustíveis ou lenha, inalação de produtos químicos, entre outros. A partir daí a espirometria após o uso de dose adequada de pelo menos um broncodilatador inalatório de curta duração é realizada, e o valor proveniente da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) dividido pela Capacidade Vital Forçada (CVF) – VEF₁/CVF –, sendo menor que 0,70, confirma a presença de limitação do fluxo aéreo.

A gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC é classificada a partir de pontos de corte de parâmetros da espirometria após exposição ao broncodilatador. Ela será leve (GOLD 1), quando o VEF_1 for $\geq 80\%$ do previsto; moderada (GOLD 2), quando $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto; grave (GOLD 3), quando $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto; ou muito grave (GOLD 4), quando $VEF_1 < 30\%$ do previsto (GOLD, 2017).

A principal característica da DPOC é a limitação crônica do fluxo aéreo, que é causada por dois fatores que nem sempre ocorrem juntos: a disfunção de pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar. Estes dois fatores levam ao espessamento e fibrose das paredes da via aérea, além da perda do recolhimento elástico, que ocorre devido à destruição dos alvéolos e do suporte alveolar intersticial (GOLD, 2017).

Diante deste quadro, as consequências da DPOC incluem hipersecreção de muco, disfunção ciliar, hiperinsuflação pulmonar, anormalidades nas trocas gasosas e hipertensão pulmonar (BRUNETTO, 2009) que, consequentemente, levam a sintomas de dispneia progressiva, baixa tolerância ao exercício e aumento da morbimortalidade, causando comprometimento importante na qualidade de vida desses pacientes (FERREIRA, 2012).

É importante ressaltar que a DPOC extrapola os danos pulmonares e provoca efeitos sistêmicos (NUSSBAUMER-OCHSNER *et al.*, 2011) como inflamação sistêmica, atrofia e disfunção musculoesquelética e doença cardiovascular (AGUSTÍ, 2007). Além disso, pacientes com DPOC comumente são afetados por comorbidades como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer de pulmão, diabetes mellitus (DM), osteoporose, depressão, entre outras (DECRAMER e JANSSENS, 2013).

Está claro na literatura que a DPOC é fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (FISK *et al.*, 2018) e a doença cardiovascular é importante causa de morbidade e mortalidade na DPOC (MACLAY e MACNEE, 2013), visto que a insuficiência respiratória progressiva é responsável por apenas um terço das mortes de pacientes com DPOC (ZIELINSKI *et al.*, 1997), dado que sugere que os pacientes morrem por outras causas. Em estudo de revisão sistemática, Sin *et al.* (2006), encontraram que as maiores causas de mortalidade de pacientes com DPOC leve ou moderada são câncer de pulmão e doenças cardiovasculares, o que faz delas, as comorbidades mais preocupantes no paciente com DPOC.

2.2 Disfunção Diastólica de Ventrículo Esquerdo

2.2.1 Definição, causas e consequências

O ciclo cardíaco é composto por um período de relaxamento chamado diástole, durante o qual o coração se enche de sangue, seguido pelo período de contração, denominado sístole (GUYTON e HALL, 2011). Durante a diástole, para que os ventrículos se encham de sangue, o miocárdio perde sua capacidade de gerar força e encurtar e acaba por retornar para seu comprimento sem tensão e força (ZILE; BRUTSAERT, 2002). A DDVE é o resultado do comprometimento do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) e aumento de sua rigidez, o que acarreta em aumento das pressões de enchimento cardíaco (NAGUEH *et al.*, 2016).

Mesquita e Jorge (2012) explicam que o relaxamento do VE é um processo que realiza gasto energético regulado por meio da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático e diminuições dos níveis de atividade desta bomba, podem reduzir a remoção do cálcio do citosol, prejudicando o relaxamento ventricular. Os autores citam, ainda, outro fator importante relacionado à presença da disfunção diastólica: o aumento da tensão dos cardiomiócitos em repouso, que proporciona resistência da distensão ventricular ao final da diástole, determinando rigidez ventricular.

A DDVE tem sinais e sintomas inespecíficos e pode até, ser assintomática. Em alguns pacientes, ela pode manifestar-se como uma dispneia durante o esforço sem qualquer explicação aparente. Portanto, a história clínica deve incluir a determinação de sintomas reduzidos em resposta à terapia diurética e internações anteriores ou complicadas pela insuficiência cardíaca (REDFIELD, 2016).

Um efeito de grande importância que tem sido estudado em casos de DDVE é a diminuição da tolerância ao exercício. Porém, grande parte dos estudos que encontraram relação entre estas variáveis, avaliaram amostras de indivíduos com algum grau de risco cardiovascular ou indivíduos que possuíam doença cardiovascular comprovada (FARAG; AL-DAYDAMONY; GAD; 2017; FONTES-CARVALHO *et al.*, 2015). Grewal *et al.* (2009) e Fontes-Carvalho *et al.* (2015) observaram boa correlação entre a relação E/e' – um indicador de enchimento diastólico – com tolerância ao exercício em pacientes com risco cardiovascular moderado e após infarto agudo do miocárdio, respectivamente. No entanto, Otto *et al.* (2011) encontraram correlação significativa entre a função diastólica e a tolerância ao exercício, mesmo em pacientes com baixo risco de doença arterial coronariana. Os autores explicam que, durante o exercício, o débito cardíaco máximo depende do enchimento diastólico e, devido à

taquicardia induzida por exercício, ocorre o encurtamento da diástole. Se o indivíduo apresenta prejuízos da função diastólica, menores taxas de enchimento são atingidas e estas não conseguem manter o débito cardíaco adequado exigido para o exercício, o que acarreta, por fim, em prejuízo da tolerância ao exercício (OLDERSHAW *et al.*, 1983).

2.2.2 DDVE na DPOC

Estudos que avaliam a função cardíaca de pacientes com DPOC revelam alta frequência de DDVE. Gupta *et al.* (2011), Caram *et al.* (2013) Schoos *et al.* (2013) e Rawy e Fathalla (2015) detectaram DDVE em 47,5%, 88%, 66% e 73,3% de pacientes com DPOC, respectivamente. Nestes estudos, os autores incluíram pacientes de todos os níveis de gravidade (GOLD I-IV), enquanto López-Sánchez *et al.*, (2013) encontraram frequência mais alta, que chegou a 90% em uma coorte de pacientes com DPOC grave (GOLD III).

É possível perceber que estes dados variam de forma considerável e talvez isso ocorra frente aos diferentes critérios de avaliação da função diastólica de VE e posterior diagnóstico de DDVE, além de diferenças metodológicas quanto à seleção da coorte a ser avaliada. Por exemplo, alguns estudos não excluem pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da DDVE (GUPTA *et al.*, 2011; HUANG *et al.*, 2015; LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013), como hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave, DM, doença arterial coronariana, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, entre outras (BRUTSAERT; SYS, 1997) e, portanto, não se pode concluir que a DDVE está associada, de fato, à DPOC ou à comorbidades presentes nos pacientes avaliados.

A Doppler-ecocardiografia transtorácica fornece diversas informações de morfologia e funcionamento do coração e grandes vasos que, aliados a elementos de ordem clínica, estabelecem o diagnóstico diferencial da etiologia da insuficiência cardíaca, da disfunção ventricular, da dispneia e do edema de natureza indeterminada (CAMPOS FILHO *et al.*, 2004). Com isso, tem sido amplamente utilizada para medir de forma não invasiva o enchimento diastólico do VE (LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013; NISHIMURA; TAJIK, 1997; OMMEN *et al.*, 2000; RAWY e FATHALLA, 2015).

A partir desta ferramenta de avaliação, foram publicadas diversas diretrizes para a avaliação da morfologia e função do VE (GOTTDIENER *et al.*, 2004; LANG *et al.*, 2015; MITTER *et al.*, 2017; NAGUEH *et al.*, 2009; NAGUEH *et al.*, 2016; RAKOWSKI *et al.*, 1996; SCHILLER *et al.*, 1989) e os diferentes estudos nesta linha utilizam as mais variadas referências para o diagnóstico da DDVE.

Para compreender o impacto do método de avaliação da função diastólica nos dados de frequência da DDVE em pacientes com DPOC, Farouk *et al.*, (2017) analisaram três métodos diferentes de avaliação: utilizando (i) índices de fluxo transmitral, que considera a velocidade pico de enchimento diastólico precoce (onda E) e tardio (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E (TD) e o tempo de relaxamento isovolumétrico –; (ii) velocidade no anel mitral – abordagem usada em concordância com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) em conjunto com a Sociedade Europeia de Cardiologia de 2009 (NAGUEH *et al.*, 2009), que considera a velocidade anular mitral diastólica precoce no Doppler tecidual (e'), a velocidade da onda E, a relação E/e' , o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal (VAEi); e a (iii) versão mais recente das recomendações da ASE em conjunto com a Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular (NAGUEH *et al.*, 2016), que aponta as variáveis e' , E/e' , VAEi e velocidade pico de regurgitação tricúspide para identificar DDVE.

Os autores encontraram diferenças importantes na frequência da DDVE em uma mesma coorte de pacientes com DPOC, considerando cada método de avaliação utilizado. Segundo os índices de fluxo transmitral, 57% dos indivíduos analisados apresentavam DDVE. Ao utilizar as recomendações da ASE publicada em 2009, a porcentagem de indivíduos com DDVE caía para 34% e, segundo as recomendações mais recentes da ASE (NAGUEH *et al.*, 2016), nenhum paciente apresentava DDVE, 74% apresentava função diastólica normal e 26% dos pacientes apresentavam resultados que não permitiam concluir se havia ou não DDVE.

Diante destes dados, os autores concluíram que a avaliação da função diastólica do VE em pacientes com DPOC é um desafio, pois anormalidades detectadas pelos índices de fluxo mitral, em alguns dos pacientes, podem ser secundárias à condições que não a anormalidade do miocárdio por si e, por isso, esse critério não deve ser utilizado isoladamente, mas considerar uma abordagem que inclui diversas variáveis como índice de volume atrial esquerdo, imagem do Doppler tecidual e nível sérico de peptídeo natriurético do tipo B para o diagnóstico de DDVE.

É importante considerar também que, em indivíduos saudáveis, foi identificada variação de parâmetros de função diastólica do VE em decorrência do envelhecimento (PEDONE *et al.*, 2004), sendo assim, para o correto diagnóstico da DDVE, o fator idade deve ser considerado. Nesse contexto, recentemente, Mitter *et al.* (2017) publicaram um artigo de revisão discutindo as recomendações publicadas em *guidelines* para a avaliação da função diastólica e pressões de enchimento de VE através de doppler ecocardiografia. Os autores reforçam a importância diagnóstica dos parâmetros recomendados (como a relação E/A e E/e'), porém ressaltam que

estes devem ser interpretados no contexto da idade do paciente e das demais variáveis obtidas através do ecocardiograma. A partir desta discussão, propuseram um algoritmo para o diagnóstico da DDVE pela doppler ecocardiografia, considerando positiva se o valor $VAE_i > 28 \text{ mL/m}^2$ ou o e' lateral (cm/s) reduzido de acordo com a idade (para idade <55 , consideraram positiva se $e' < 10$; para 55-65 anos, $e' < 9$ e; para >65 anos, $e' < 8$).

Diversas são as hipóteses que explicam a ocorrência da DDVE entre pacientes com DPOC, como a hipoxemia crônica, que leva a distúrbios do transporte intracelular de cálcio, resultando em anormalidades da contração e do relaxamento do miocárdio (CARGILL; KIELLY; LIPWORTH, 1995; KRAICZI *et al.*, 2001); o aumento das pressões intratorácicas, que ocorrem em decorrência do enfisema e hiperinsuflação pulmonar, que podem debilitar a função cardíaca pela diminuição da pré-carga biventricular e aumento da pós-carga do VE (BARR *et al.*, 2010; WATZ *et al.*, 2010); além de fatores inflamatórios (HUANG *et al.*, 2015; RAWY; FATHALLA, 2015).

Como mencionado anteriormente, a DDVE por si só está associada com a diminuição da tolerância ao exercício (FARAG; AL-DAYDAMONY; GAD, 2017; OTTO *et al.*, 2011; FONTES-CARVALHO *et al.*, 2015; GREWAL *et al.*, 2009) e o mesmo ocorre com a DPOC (DE OLIVEIRA CARAM *et al.*, 2016; ELIASON *et al.*, 2009). Quando avaliada a tolerância ao exercício de pacientes com DPOC e DDVE, estudos revelam que parâmetros ecocardiográficos indicativos de enchimento diastólico de VE prejudicado estão associados com diminuição da tolerância ao exercício, avaliada por meio do TC6M (LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013; WATZ *et al.*, 2010), e do nível de atividade física, avaliado por meio de acelerômetro (WATZ *et al.*, 2008).

2.3 Hiperinsuflação Dinâmica

2.3.1 Definição, causas e consequências

Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, tanto a frequência quanto a profundidade da respiração são normalmente aumentadas para acomodar o aumento da demanda metabólica (O'DONNELL *et al.*, 2014). Em casos em que há obstrução do fluxo aéreo, o esvaziamento dos pulmões na expiração é lento e o esforço inspiratório pode ocorrer sem que o sistema respiratório tenha alcançado o volume de equilíbrio elástico ao final da expiração, fazendo com que o volume pulmonar exceda a capacidade residual funcional predita. Essa situação é chamada de hiperinsuflação pulmonar e, durante atividades que promovam o aumento da

frequência respiratória, como no exercício, é chamada de HD (O'DONNELL; WEBB; NEDER, 2015; ROCCO; ZIN, 2009).

A HD ocorre pela interação de diversos fatores. Indivíduos com limitação do fluxo aéreo estão propensos a apresentarem quadro de espasmo da musculatura lisa dos brônquios, edema intersticial ou da mucosa, exsudato de células inflamatórias, muco e colapso dinâmico das vias aéreas. Durante o exercício, esses fatores levam ao aumento do volume corrente, redução do tempo expiratório, aumento da resistência e redução da complacência do sistema respiratório, que resulta em HD (ROCCO; ZIN, 2009).

Estudos comprovam que a HD é uma condição muito frequente em pacientes com DPOC, ocorrendo em 63,3 a 80% dessa população (CORDONI *et al.*, 2012; O'DONNELL; WEBB; NEDER, 2015) e é um mecanismo ventilatório que acaba por comprometer a tolerância ao exercício (CORDONI *et al.*, 2012; O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001; SCLAUSER PESSOA *et al.*, 2007; STEVENS *et al.*, 2013; TZANI *et al.*, 2011), pois acarreta precária resposta cardiovascular durante o esforço (TZANI *et al.*, 2011; VASSAUX *et al.*, 2008). Esta afirmação foi reforçada por estudos que mostraram que a redução cirúrgica do volume pulmonar está associada com melhoras consistentes nos níveis de dispneia e tolerância ao exercício (FESSLER; PERMUTT, 1998; FUSCO *et al.*, 2005).

Os efeitos negativos da HD incluem o aumento repentino das cargas elásticas nos músculos inspiratórios, aumentando o gasto de oxigênio e o esforço (O'DONNELL *et al.*, 1997); a diminuição da capacidade de o volume corrente expandir apropriadamente durante o exercício, levando à limitação precoce da ventilação; e a restrição mecânica do volume corrente, que leva à retenção de dióxido de carbono e à dessaturação de oxigênio arterial durante o exercício (O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001). Todos estes fatores são interdependentes e contribuem de forma integrada para a dispneia e limitação da tolerância ao exercício no indivíduo com DPOC.

Diversas técnicas podem ser utilizadas para a avaliação da ocorrência da HD. Um método que tem sido amplamente utilizado e não requer equipamentos complexos é a manobra de capacidade inspiratória (CI) durante atividades que promovam hiperventilação, como teste de exercício cardiopulmonar (TECP), TC6M (GUENETTE *et al.*, 2013) e taquipneia induzida por metrônomo (descrita na literatura como *metronome-paced tachypnoea*), que será mencionada neste trabalho como MPT (CORDONI *et al.*, 2012; WEIGH *et al.*, 2008; YAN; KAMINSKI; SLIWINSKI, 1997).

Yan, Kaminski e Sliwinski (1997) avaliaram a confiabilidade da manobra de CI em mensurar o volume pulmonar ao final da expiração durante o exercício em pacientes com DPOC

estável e concluíram que este método, além de simples, é confiável. Durante o exercício, a manobra é realizada da seguinte maneira: no nível da capacidade residual funcional, o indivíduo é orientado pelo avaliador a inspirar até a capacidade pulmonar total (CPT), e, ao término, retornar à respiração basal (SCLAUSER PESSOA *et al.*, 2007).

Qualquer causa de taquipneia deve induzir à HD de forma semelhante, seja decorrente de ansiedade ou hipoxemia. No caso da MPT, o aumento da frequência respiratória é provocado por um ritmo pré-determinado indicado por sinais sonoros produzidos por computador (WEIGT *et al.*, 2008). Em um estudo de Calligaro *et al.* (2014), foram utilizados protocolos em que os indivíduos realizavam a manobra de CI antes e após 30 segundos do início do teste de MPT com frequências de 20, 30 e 40 respirações por minuto e os resultados foram comparados com a HD induzida por TECP. Nos dois métodos houve declínio da CI e a MPT a uma frequência de 40 respirações por minutos mostrou ser o método mais sensível para demonstrar HD.

Considerando que a HD induzida pelo exercício seja um bom preditor de sintomas relacionados ao esforço, ela serve como ferramenta útil na avaliação do impacto de diferentes intervenções sobre a DPOC. Entretanto, na prática clínica, muitas vezes o TECP não é possível de ser realizado pela falta de recursos e pode ser desconfortável para os pacientes. De encontro com este cenário, a HD avaliada através do método de MPT parece ser uma ferramenta de baixo custo e relativamente simples de ser realizada.

2.3.2 Hiperinsuflação pulmonar e ventrículo esquerdo

Um estudo de Watz *et al.*, (2010) encontrou relação moderada entre variáveis de função pulmonar e tamanho das câmaras cardíacas. A hiperinsuflação pulmonar, avaliada pela relação entre CI e CPT (CI/CPT), mostrou correlação mais forte com tamanho das câmaras cardíacas quando comparado ao grau de obstrução das vias aéreas e à capacidade de difusão de monóxido de carbono. Outro desfecho do estudo que merece destaque é que parâmetros de enchimento diastólico de VE são afetados pela hiperinsuflação e, por outro lado, o tempo de relaxamento isovolumétrico não foi afetado pela hiperinsuflação, o que pode indicar que a DDVE, em pacientes com DPOC, parece não estar relacionada com a rigidez do VE, mas sim à pré-carga reduzida, causada pela hiperinsuflação pulmonar.

Além disso, Vassaux *et al.*, (2008) encontraram associação direta entre CI/CPT em repouso e durante o exercício com pulso de oxigênio, um marcador de função cardíaca. Os pacientes com mais hiperinsuflação tiveram menor pulso de oxigênio a um nível de exercício similar ao de pacientes com menos hiperinsuflação. Estas observações suportam o conceito de

que a hiperinsuflação dinâmica e estática podem exercer efeito prejudicial na função cardíaca e representa papel na redução da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC grave. Além disso, a CI/CPT de repouso e pico de exercício foram igualmente associadas a alterações no pulso de oxigênio e tolerância ao exercício. Isso sugere que a hiperinsuflação no repouso é tão importante quanto a hiperinsuflação no pico de exercício como um preditor de performance no exercício em pacientes com DPOC grave.

De encontro com esses dados, Goelzer *et al.* (2016) encontraram uma correlação negativa entre HD, avaliada através de ΔCI ($CI_{\text{basal}} - CI_{\text{pico}}$), e pressão de enchimento do VE, demonstrando que pacientes com pressões de enchimento diastólico mais elevadas, apresentavam menores variações na CI durante o exercício, portanto ainda existem controvérsias nesta temática.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre disfunção diastólica de ventrículo esquerdo e hiperinsuflação dinâmica em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica.

3.2 Objetivos Específicos

Para o alcance do objetivo geral, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Comparar um grupo de indivíduos com DPOC e um grupo de indivíduos com sobreposição DPOC-DDVE quanto à tolerância ao exercício e à hiperinsuflação dinâmica.
- b) Verificar se há correlação entre variáveis de função diastólica de VE e variáveis de tolerância ao exercício;
- c) Verificar se há correlação entre variáveis de função diastólica de VE e variáveis de hiperinsuflação dinâmica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de pesquisa, local e período da pesquisa

Trata-se de um estudo transversal descritivo analítico que foi desenvolvido no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) e Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória (SPMR) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), na cidade de Campo Grande-MS. O período de coleta de dados se deu de março a dezembro de 2017.

4.2 Participantes da pesquisa

Foram recrutados 85 pacientes do SPMR, que apresentavam diagnóstico de DPOC confirmado por ficha específica do ambulatório e exames, onde constam os critérios para o diagnóstico do painel GOLD (RABE *et al.*, 2007). Na primeira visita de cada participante, agendada para fins de pesquisa, procedia-se uma entrevista previamente estruturada, com o objetivo de aplicar os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os critérios de inclusão consistiam em apresentar 40 anos ou mais, apresentar carga tabágica (número de cigarros por dia dividido por 20, multiplicado por anos de tabagismo) de 10 maços/ano ou mais, que estivessem livres de exacerbação por pelo menos 30 dias ou mais e em uso regular dos medicamentos prescritos para DPOC.

Era considerada exacerbação a piora mantida da condição do paciente a partir de um estado estável para variações além das normais do dia a dia que tem início agudo e requer um tratamento adicional (RODRIGUEZ-ROISIN, 2000). Os pacientes, para serem incluídos no estudo, deveriam também ter capacidade física e cognitiva para realizar espirometria e TECP.

Foram considerados critérios de exclusão do estudo: apresentar VEF₁ fora do intervalo de 25 a 65% do previsto; estar em tratamento ou portar sequelas de tuberculose ou outra doença respiratória que não a DPOC; apresentar cardiomiopatia hipertrófica, doença arterial coronariana, hipertensão arterial pulmonar ou sistêmica grave e incontrolável, DM, anemia/poliglobulia, estenose aórtica grave, infarto do miocárdio recente (houvesse menos de 1 mês) e insuficiência cardíaca congestiva.

4.3 Procedimentos de coleta de dados

Ainda na primeira visita, eram coletados dados demográficos e clínicos (idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea, comorbidades, drogas em uso e carga tabágica) e, em seguida, os pacientes eram submetidos a exame físico geral, testes de função pulmonar (oscilometria de impulso, espirometria e teste de difusão de monóxido de carbono) e familiarização com o cicloergômetro com treinamento da manobra de capacidade inspiratória (CI).

Na segunda visita, era coletada amostra de sangue dos pacientes para avaliação da hemoglobina e hematócrito e, em seguida era realizada coleta da CI em repouso, teste de MPT e TECP com medida seriada da CI. Após a realização dos testes, era agendado o exame de Doppler-ecocardiografia transtorácica para a mesma semana ou, no mais tardar, para a semana seguinte à primeira entrevista.

Todos os exames de função pulmonar e TECP foram realizados em laboratório, pela manhã e com temperatura controlada, de forma a assegurar a estabilidade de todas as condições físicas dos indivíduos.

4.3.1 Testes de função pulmonar

4.3.1.1 Oscilometria de impulso

Para a avaliação da mecânica respiratória, foi realizado o teste de oscilometria de impulso. O paciente repousava sentado antes do teste por 5 a 10 minutos e, em ambiente calmo e privado enquanto recebia orientações sobre a execução do exame. A oscilometria de impulso era realizada com o paciente sentado, com *clip* nasal, instruído a permanecer com a cabeça em posição neutra, com os lábios em volta do bocal e respirar normalmente, a nível do volume corrente por 40 segundos enquanto mantinha suas bochechas pressionadas com as mãos para prevenir movimentos e reduzir o *shunt* de vias aéreas superiores.

Um total de três a cinco medidas tecnicamente aceitáveis eram realizadas até que se obtivesse coerência a 5 e a 20 Hz maior que 0,7 e 0,9, respectivamente (OOSTVEEN *et al.*, 2003) e, então, eram registradas as medidas de resistência respiratória medida a 5 Hz (R5), de resistência respiratória medida a 20 Hz (R20), a diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz ($\Delta R5-R20$), a reactância das vias aéreas a 5 Hz (X5) e a frequência de ressonância (Fres). Era utilizado aparelho Masterscreen, Sensor Medics (Yorba Linda, California).

4.3.1.2 Espirometria

A espirometria e o teste broncodilatador foi realizada conforme as diretrizes para testes de função pulmonar (DTFP) da SBPT (2002). Os testes foram feitos em sistema espirométrico VmaxTM 22d, Sensor Medics (Yorba Linda, Canada), antes e após uso de broncodilatador. O paciente recebeu orientações com ênfase no cuidado para evitar vazamentos em torno da peça bucal e da necessidade de inspiração máxima seguida de expiração rápida, sem hesitação e sustentada, ultrapassando sempre 10 segundos e, quando possível, 15 segundos de manobra expiratória forçada, até o avaliador ordenar a interrupção.

O avaliador acompanhava na tela em tempo real a curva volume/tempo e a curva fluxo/volume. O exame era interrompido quando eram obtidas 3 curvas aceitáveis e 2 reprodutíveis e eram observados os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP, sendo que, entre as curvas aceitáveis, os dois maiores valores de CVF e VEF₁ não deveriam diferir mais do que 150 mL, escolhendo-se a maior CVF em volume (L) e o maior valor de VEF₁ (L). O teste broncodilatador era realizado com 400 mcg de salbutamol *spray*.

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

O teste de DL_{CO} foi realizado em aparelho COSMED (Roma, Itália, 2010) e conforme as DTFP (2002). O paciente recebia orientações sobre o exame e, então era submetido a um treinamento. Sentado de maneira confortável e com *clip* nasal, era incentivado a fazer três a cinco respirações a nível do volume corrente, respirando através de pneumotacógrafo apropriado e tendo a boca adaptada a filtro biológico para proteção.

Em seguida, era solicitado que o paciente exalasse todo o ar dos pulmões e imediatamente (quando então se abre a válvula automaticamente) fizesse uma inspiração máxima (em menos de 4 segundos) e sustentasse esta inspiração máxima por exatamente 10 segundos (sinalizados por sinal visual no computador).

Após realização dos testes, os valores de DL_{CO} foram corrigidos com os valores de hemoglobina obtidos através de coleta sanguínea (DL_{CO}cor). Os resultados foram corrigidos para o nível de hemoglobina e foram expressos também em porcentagem do predito para população brasileira, de acordo com o último trabalho de atualização disponível (NEDER; ANDREONI; PERES, 1999).

4.3.1.4 Coleta da CI de repouso e após Hiperventilação Metrônomo Controlada (MPT)

Antes de realizar a coleta da CI_{basal} (em repouso), os pacientes recebiam instruções cuidadosas e consistentes quanto à realização da manobra, enfatizando a importância de inflar completamente os pulmões.

Para iniciar o teste, o sujeito estava sentado, respirando através de um bocal conectado ao espirômetro e em uso de *clip* nasal. Após alcançar um padrão respiratório estável e tranquilo por pelo menos quatro respirações, era solicitada a manobra de CI. O teste era repetido até que o sujeito fosse capaz de realizar três manobras aceitáveis, com coeficiente de variação médio de $5\pm 3\%$, em concordância com a “*ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing*” (MILLER *et al.*, 2005) e a manobra de CI_{basal} era determinada pelo maior valor entre as três manobras aceitáveis.

Em seguida, o metrônomo era mostrado aos participantes da pesquisa para que se familiarizassem com o protocolo de ritmo. Era solicitado que respirasse tranquilamente através do espirômetro, sem realizar esforços, e, assim que a respiração se tornava estável, o avaliador ligava o metrônomo a uma frequência de 80 batimentos por minuto (a cada toque era orientado que inspirasse e, no próximo, expirasse), para que o paciente atingisse frequência respiratória de 40 respirações por minuto em resposta aos sinais sonoros. Após 20 segundos de taquipneia induzida pelo metrônomo, era solicitada uma manobra de CI. Para aceitação da manobra, foi adotado o mesmo critério da CI_{basal} . Era então, registrado o maior valor de CI. Através deste método, a HD (ΔCI_{MPT}) era calculada pela diferença entre a CI_{basal} e a CI após a taquipneia induzida por metrônomo (LAHAJE *et al.*, 2013).

4.3.2 Doppler-ecocardiografia transtorácica

O exame de todos os participantes foi realizado pelo mesmo examinador cardiologista e ecocardiografista experiente, que estava cego para os dados de função pulmonar e TECP dos pacientes. Foi utilizado o aparelho de ecocardiograma da marca GE, modelo Vivid S5 (Israel, 2011).

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e as imagens foram então obtidas pelos cortes paraesternal longitudinal e transversal, apical quatro e duas câmaras e subcostal. As medidas das cavidades cardíacas e da espessura do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo foram coletadas pelo modo M e bidimensional. O volume do átrio esquerdo na sístole foi medido antes da abertura da valva mitral, utilizando o método de

Simpson biplanar, em seguida, o VAEi foi calculado com base na superfície corpórea de cada indivíduo. A fração de ejeção do VE foi mensurada pelo método de *Teichholz*. A avaliação da função diastólica do VE, com os parâmetros obtidos no final da expiração incluíram: (i) velocidade pico da onda E, velocidade pico da onda A e relação E/A, obtidas com o doppler pulsado sobre a valva mitral; (ii) Doppler pulsado tecidual das porções septal e lateral do anel mitral na diástole (e') e relação E/ e' . A velocidade do refluxo tricúspide foi obtida através do Doppler contínuo na via de entrada do ventrículo direito, e calculado o valor da pressão sistólica arterial pulmonar com a adição de 10mmHg de pressão no átrio direito.

O diagnóstico de DDVE seguiu o algoritmo proposto por Mitter *et al.* (2017), considerando VAEi $> 28 \text{ mL/m}^2$ e/ou o valor de e' lateral reduzido de acordo com a idade.

4.3.3 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Previamente ao TECP, o examinado era orientado a: manter qualquer eventual medicação em uso, observar jejum de pelo menos duas horas, evitar cafeína, cigarro e exercício físico no dia do teste, usar roupa confortável e levar exames complementares recentes que estivessem em poder do paciente. Ainda antes do teste, o responsável pela condução do teste submetia o examinado a um exame físico geral e registrava, por escrito numa ficha-padrão, a pressão arterial sistêmica, a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e a percepção do esforço de membros inferiores e dispneia, pela escala de Borg modificada.

O TECP era realizado com sistema Vmax229 *encore*, que media o consumo de oxigênio ($\dot{V}\text{O}_2$), dióxido de carbono exalado ($\dot{V}\text{CO}_2$), volume-minuto ($\dot{V}_E$), frequência respiratória (FR) volume corrente ($\dot{V}_T$), integrado a ciclo-ergômetro modelo Viasprint 200 (*Sensor Medics*, Yorba Linda, Canadá) e eletrocardiograma de 12 canais (Cardiosoft™, GE *medical systems*, Milwaukee, USA). O sistema era calibrado antes de cada teste com gases de alta precisão (Gama-Gases, São Paulo, Brasil) em dois pontos e o ciclo-ergômetro testado por meio de sistema de verificação da precisão da carga ($\pm 1 \text{ Watts}$). Era obtida uma espirometria padrão antes de cada teste, por meio de um sensor de massa de fio aquecido de alta precisão (resistência $0.5 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$), adequadamente calibrado. A temperatura média no laboratório durante os testes foi de $22 \pm 1,1^\circ\text{C}$ e os indivíduos foram familiarizados com o ambiente antes de iniciar o teste.

Era utilizado protocolo incremental escalonado a partir do VEF_1 dos pacientes (aqueles com $\text{VEF}_1 \leq 1 \text{ L}$ recebiam incremento de 5 W/min e, aqueles com $\text{VEF}_1 > 1 \text{ L}$ recebiam incremento de 10 W/min) com a finalidade de definir a tolerância máxima ao exercício a uma

ciclagem de 50 rotações por minuto (RPM), precedido de um período de repouso de 3 minutos, 2 minutos de aquecimento à carga 0 *Watts* e seguido de 1 minuto de recuperação ativa. O monitoramento contínuo da saturação periférica de oxigênio foi realizado por um sistema DIXTAL DX2010 (DIXTAL, Manaus, Brazil, 2010).

A avaliação da eficiência no consumo de oxigênio (eficiência ventilatória) foi realizada pela análise do $V'_E/V'CO_2$ durante todo o TECP, através de regressão linear ($V'_E/V'CO_{2inclinação}$, e $V'_E/V'CO_{2intercepto}$) e $V'_E/V'CO_{2nadir}$.

Para a avaliação da HD no exercício, medidas de CI eram realizadas no repouso, durante o TECP (a cada dois minutos), regularmente aos 30 segundos finais que precediam o aumento da carga para que alcançasse estabilidade ventilatória e cardíaca entre cada aumento de carga, e no pico de exercício. A medida era feita pela solicitação ao indivíduo que inspirasse o máximo que pudesse, a partir de uma expiração passiva. Também a cada dois minutos eram obtidas medidas da pressão arterial sistêmica, da SpO_2 e da percepção da dispneia e do esforço de MMII. Os valores de $V'O_2$ foram coletados “*breath-by-breath*” e expressos como média de 10 segundos.

4.4 Organização e análise dos dados

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

A avaliação da correlação linear entre $\Delta CI_{EXERCÍCIO}$ e as variáveis E/e' , e' , E/A , volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal, TD e massa do VE foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson. A avaliação da correlação linear entre ΔCI_{MPT} e as variáveis E/e' , e' , E/A , VAE_i , tempo de desaceleração e massa do VE foi realizada por meio do teste de correlação linear de Spearman.

A avaliação da correlação linear entre as variáveis de tolerância ao exercício (duração do teste, potência e $V'O_2$) e as variáveis E , e' septal, e' lateral, E/e' , A , E/A , massa VE, TD e VAE_i foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson.

A comparação entre os grupos quanto à idade, à altura, ao mMRC, ao VEF_1 (% previsto), à CVF (% previsto), à VEF_1/CVF , à $DL_{Co}cor$ (mL/min/mmHg), à $DL_{Co}cor$ (% previsto), ao R5, ao $\Delta R5-20$ e ao X5 foi realizada por meio do teste t-student. Já comparação entre os grupos quanto ao peso, ao IMC, à carga tabágica, ao VEF_1 (L), à CVF (L), ao FEF 25-75% (fluxo expiratório forçado a 25-75% do volume pulmonar), ao R20, à $CI_{basal}/CPT_{prevista}$ e ΔCI_{MPT} foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. A comparação entre os grupos quanto

ao sexo foi realizada pelo teste exato de Fischer e quanto à classificação GOLD foi realizada pelo teste do qui-quadrado.

Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* Sigma-Plot 12.0 e os gráficos construídos a partir do *software* GraphPad Prisma 6.0, considerando um nível de significância de 5%.

O tamanho da amostra para o estudo foi calculado com base na estabilidade, obtendo-se excelente reprodutibilidade e o menor coeficiente de variação para o $V'_E/V'CO_{2\text{inclinação}}$ em comparação com todas as outras variáveis cardiometabólicas do TECP, em um baixo desvio padrão (DP). Assim como relatado anteriormente em um estudo multicêntrico para insuficiência cardíaca, uma diferença absoluta média de 2,5 e um DP de 1,7 para o $V'_E/V'CO_{2\text{inclinação}}$ (KETHEYIAN *et al.*, 2010) (muito semelhante aos nossos resultados de laboratório), em um design não pareado, provou que $n = 8$ em cada grupo foi um número aceitável de indivíduos para atingir uma potência de 0,82% com $\alpha = 0,05$.

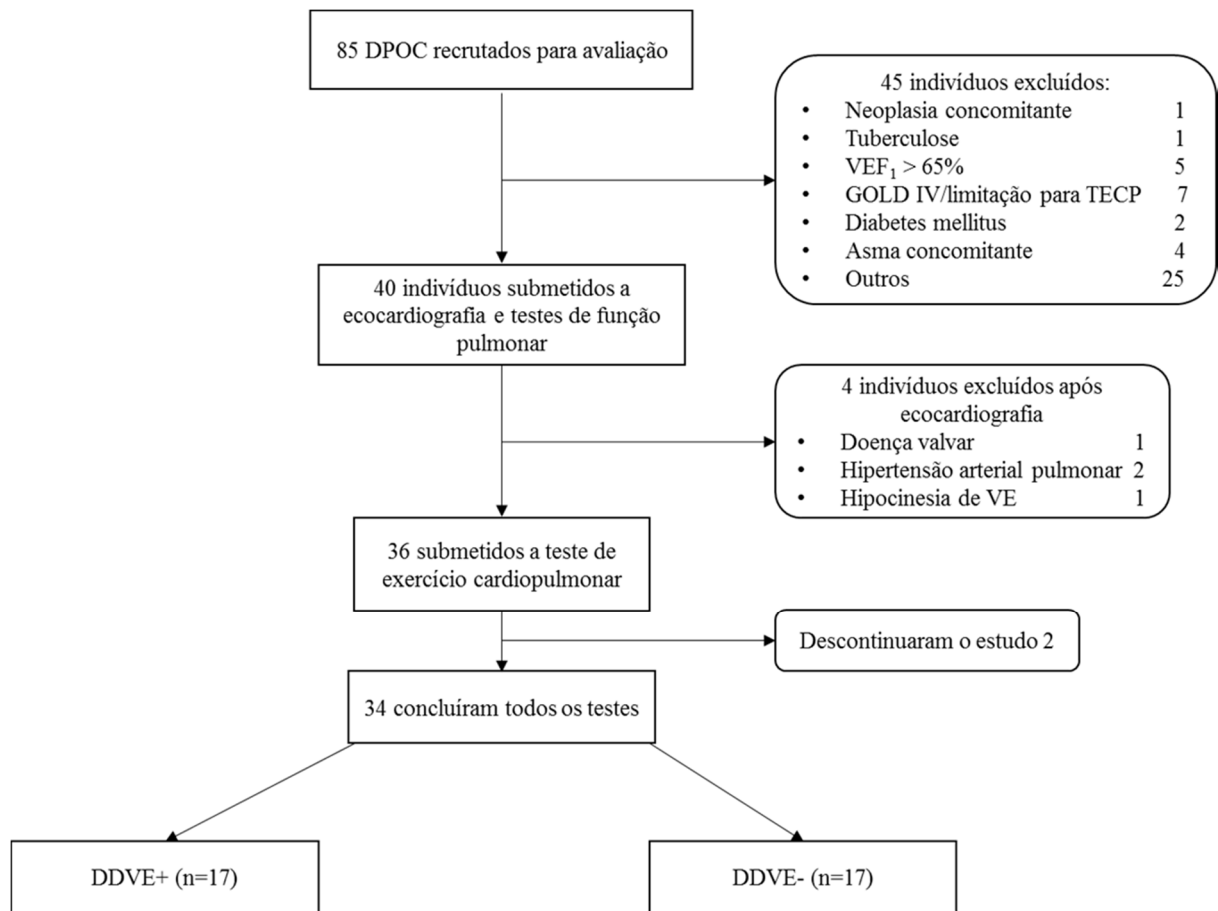
4.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa referente a este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob parecer nº 1.672.118 (anexo 1), e todos os critérios éticos da pesquisa foram respeitados, incluindo-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A). Todos os participantes receberam esclarecimentos quanto aos objetivos, ao método empregado, aos riscos e benefícios previstos, além da sua liberdade para recusar a participação, sem que isso acarretasse qualquer prejuízo ao seu tratamento.

5 RESULTADOS

Foram avaliados, no total, 85 indivíduos com DPOC durante o estudo e 45 (52,9%) foram excluídos logo na primeira visita, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Quarenta pacientes foram submetidos ao exame de ecocardiografia e mais 3 foram excluídos (estes dados estão ilustrados na Figura 1).

Figura 1 - Pacientes avaliados durante o estudo.



Por fim, participaram do estudo 34 pacientes com idade média de $61,9 \pm 7$ (média $\pm$ DP) anos e estes foram pareados em dois grupos, conforme a presença (DDVE+) ou ausência (DDVE-) de DDVE, diagnosticada a partir dos critérios já citados.

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) quanto às variáveis demográficas, à carga tabágica, à gravidade da limitação do fluxo aéreo (GOLD), ao nível de dispneia (mMRC) e às variáveis de função pulmonar em repouso. Estes resultados podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos, carga tabágica, gravidade da limitação do fluxo aéreo (GOLD), nível de dispneia (mMRC) e variáveis de função pulmonar em repouso (n=34)

Variáveis	DDVE+ (n=17)	DDVE- (n=17)	Valor de p
Idade, anos	62,2 ±7,9	61,6±6,1	0,810
Gênero			
Masculino, n (%)	10 (58,8)	9 (52,9)	0,730
Feminino, n (%)	7 (41,2)	8 (47,1)	
Altura, m	160,6±10,216	159,4±7,6	0,691
Peso, kg	67,7±20,4	61,8±10,8	0,262
IMC, kg/m ²	25,9±5,9	24,2±3,5	0,286
Carga tabágica, maços/anos	42,8±16,7	57,7±32,7	0,279
Classificação GOLD			
2	6 (35,3)	4 (23,5)	0,079
3	6 (35,3)	12 (70,6)	
4	5 (29,4)	1 (5,9)	
mMRC	2,5±1,2	2,8±0,8	0,366
Função Pulmonar			
VEF ₁ , L	1,2±0,4	1,1±0,4	0,850
VEF ₁ , % previsto	43,4±13,8	41,9±11,4	0,747
CVF, L	2,8±0,6	3±0,8	0,570
CVF % previsto	82,3±15,4	87,9±20,8	0,380
VEF ₁ /CVF	42,7±12,4	38,7±8,8	0,288
FEF 25-75%	0,4±0,3	0,3±0,1	0,931
DL _{Co} cor, mL/min/mmHg	13,8±3,8	12,4±5,2	0,390
DL _{Co} cor, % previsto	60,1±18,1	50±18,7	0,856
R5, cmH ₂ O/(L/s)	5,3±1,4	5,4±2,2	0,857
R20, cmH ₂ O/(L/s)	3,1±0,8	3,3±1,1	0,585
ΔR5-20, %	32,±14,6	33,2±16,1	0,832
X5, cmH ₂ O/(L/s)	-2,7±1,4	-2,5±1,3	0,652
CI _{basal} /CPT _{prevista}	0,4±0,1	0,4±0,1	0,561
ΔCI _{MPT}	0,5±0,2	0,5±0,3	0,407

Legenda: IMC = índice de massa corporal; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC = *modified Medical Research Council scale*; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; FEF 25-75% = fluxo expiratório forçado a 25-75% do volume pulmonar; DL_{Co}cor = capacidade de difusão do monóxido de carbono corrigida para hemoglobina; R5 = resistência respiratória medida a 5 Hz; R20 = resistência respiratória medida a 20 Hz; ΔR5-R20 = diferença na resistência das vias aéreas entre 5 e 20 Hz; X5 = reactância das vias aéreas a 5 Hz; Fres = frequência de ressonância. Dados apresentados como média±desvio padrão da média ou n (%).

De acordo com a classificação GOLD, a presença de DDVE foi detectada em 6/10 (60%) pacientes com classificação GOLD 2, 6/18 (33,3%) pacientes com GOLD 3 e 5/6 (83,3%) classificados com GOLD 4 (p=0,794).

Na tabela 2 estão apresentados os principais dados de avaliação da função do VE obtidos a partir da doppler ecocardiografia transtorácica. As medidas encontradas para e' septal e lateral, E/e' e A apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos

($p < 0,05$). No que diz respeito à massa do VE (em g e g/m^2), podemos observar diferença importante, porém não significativa entre os grupos ($p = 0,107$).

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros da doppler-ecocardiografia transtorácica, de acordo com a presença ou ausência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo ($n = 34$)

Variáveis	DDVE+($n=17$)	DDVE-($n=17$)	Valor de p
Massa do VE, g	122,8±25,7	111,8±29,1	0,254
Massa do VE/superfície corpórea, g/m^2	71,9±14,3	66,9±13	0,299
Diâmetro do AE, mm	32,7±4,2	32,4±4,2	0,840
VAEi, mL/m^2	26,2±9,6	23,1±5	0,480
Fração de ejeção (Teich), %	67,5±4,9	68,8±4,9	0,469
Pressão da artéria pulmonar, $\text{mmHg}^\dagger$	31,2±6,5	28,1±6,8	0,269
E, m/s	0,658±0,3	0,7±0,1	0,384
e' septal, m/s	6,2±1,8	9±3,1	0,004*
e' lateral, m/s	6,8±1,3	10,9±2,1	<0,001*
E/e'	11,6±6,6	7,9±2,2	0,033*
A, m/s	0,8±0,2	0,7±0,1	0,012*
E/A	0,8±0,3	1±0,3	0,082
TD, $\text{ms}^{\dagger\dagger}$	268,9±57,5	232,5±66,6	0,107

Legenda: VE = ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo; VAEi = volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal; E = velocidade de enchimento rápido do fluxo transmitral; e' = velocidade diastólica tecidual precoce do anel mitral; A = velocidade da onda de contração atrial. † sem dados de 5 indivíduos por grupo; TD = tempo de desaceleração da onda E. †† sem dados de 2 indivíduos do grupo DDVE-. Dados apresentados como média±desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

Os dados obtidos a partir do TECP estão apresentados na tabela 3. De forma geral, os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas para a variável $P_{\text{EF}}\text{CO}_2$.

Entretanto, é possível observar que o grupo DDVE+ apresentou média de pressão arterial sistólica mais alta no pico do exercício (185,3±30,4 contra 165,8±46,9), média de CI em porcentagem do previsto mais baixa na medida basal (89,4±19,4 contra 92,2±18,9) e no pico do exercício (63,1±14 contra 66,2±15,1), porém com variação entre CI_{basal} e CI_{pico} ($\Delta\text{CI}_{\text{EXERCÍCIO}}$) semelhante entre os grupos.

Tabela 3 - Dados obtidos a partir do teste de exercício cardiopulmonar limitado por sintomas de acordo com a presença ou ausência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (n=34)

Variáveis	DDVE (+) (n=17)	DDVE (-) (n=17)	Valor de <i>p</i>
Tempo e carga			
Duração do teste, s	466 ± 144	417,9 ± 132,8	0,319
Potência _{pico} , <i>Watts</i>	56,9±29	51,4 ± 26,3	0,569
Potência _{pico} , % previsto	52,5±25,8	47,9±20,8	0,571
Respostas metabólicas			
$\dot{V}O_{2pico}$, mL.min ⁻¹	1159,1±407,7	1026,9±385,9	0,339
$\dot{V}O_{2pico}$, % previsto	82,2±22,6	72,6±17,6	0,177
$\dot{V}O_{2pico}$, mL.kg.min ⁻¹	17,4±4,7	16,5±5,0	0,535
Respostas cardiovasculares			
FC _{pico} , bpm	127,6±33,9	123,7±19,1	0,973
Reserva Cronotrópica, bpm ⁻¹	30,2±32,3	34,7 ±19,3	0,630
Pulso de oxigênio _{pico} , mL/bat	7,9±6,4	8±6,5	0,809
Pressão arterial sistólica _{pico} , mmHg	185,3±30,4	165,8±46,9	0,219
Pressão arterial diastólica _{pico} , mmHg	97,1±26,4	104,1±13,7	0,335
Respostas ventilatórias			
Frequência respiratória _{pico} , rpm	34±5,9	30,9±5,2	0,118
$V'_{E\ pico}$, L.min ⁻¹	34,5±5,9	31,0±5,2	0,635
V'_{E} / MVV_{pico}	0,8±0,3	0,9±0,2	0,513
$V'_{E} / \dot{V}O_{2pico}$	33,8±6,4	37,3±7,1	0,136
V_T , L	1,1±0,3	1,2±0,4	0,513
VRI, L	0,4±0,2	0,4±0,2	0,983
P _{EF} O ₂ , mmHg	100,9±6,2	104±5,9	0,149
P _{EF} CO ₂ , mmHg	39,4±5,1	35,2±4,5	0,016*
SpO ₂ basal, %	96,1±1,4	96,1±0,8	0,770
SpO ₂ pico, %	91,2±4	92,5±4,3	0,253
ΔSpO_2	4,8±3,7	3,6±3,8	0,245
CI _{basal} , L	2,2±0,5	2,3±0,6	0,865
CI _{basal} , % previsto	89,4±19,4	92,2±18,9	0,677
CI _{pico} , L	1,6±0,4	1,7±0,5	0,524
CI _{pico} , % previsto	63,1±14	66,2±15,1	0,542
$\Delta CI_{EXERCÍCIO}$, L	0,6±0,3	0,6±0,4	0,591
Eficiência ventilatória			
$V'_{E} / V'CO_{2inclinação}$	28,2±6,7	32,8±6,7	0,070
$V'_{E} / V'CO_{2\ nadir}$	33,3±5,1	36,4±6,4	0,127
$V'_{E} / V'CO_{2intercepto}$	5,4±3,2	3,7±3,0	0,070
Respostas sensoriais			
Borg dispneia _{pico}	8,3±2,4	8,2±2,3	0,885
Borg MMII _{pico}	8,9±1,4	8,7±1,6	0,656

Legenda: $\dot{V}O_2$ = consumo de oxigênio; FC = frequência cardíaca; V'_E = volume minuto expirado; VVM = ventilação voluntária máxima; $\dot{V}E/VVM$ = reserva ventilatória; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; V_T = volume corrente; VRI = volume de reserva inspiratória; P_{EF}O₂ = pressão expiratória final de oxigênio; P_{EF}CO₂ = pressão expiratória final de dióxido de carbono; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; ΔSpO_2 = variação entre a saturação periférica de oxigênio basal e no pico do exercício; CI = capacidade inspiratória; $\Delta CI_{EXERCÍCIO}$ = variação entre a capacidade inspiratória basal e no pico do exercício; MMII = membros inferiores. Dados apresentados como média±desvio padrão da média. *p<0,05.

Na tabela 4 estão apresentados os dados de correlação entre variáveis de tolerância ao exercício e variáveis de função diastólica do VE. A massa de VE apresentou correlação positiva e estatisticamente significativa com a duração do teste, variáveis derivadas da potência e do $V'O_{2\text{pico}}$. Já o volume do AE indexado pela superfície corporal, este apresentou correlação positiva estatisticamente significativa com variáveis derivadas do $V'O_{2\text{pico}}$.

Tabela 4 - Correlações entre variáveis de tolerância ao exercício e variáveis de função diastólica de ventrículo esquerdo (n=34)

Variáveis	Duração do teste		Potência, % previsto		$V'O_{2\text{pico}}$, % previsto	
	r	valor de p	r	valor de p	r	valor de p
E	-0,056	0,754	-0,089	0,618	0,226	0,198
e' septal	-0,009	0,960	-0,150	0,399	-0,264	0,132
e' lateral	-0,091	0,610	-0,071	0,688	-0,192	0,276
E/e'	-0,015	0,931	0,043	0,811	0,330	0,057
A	-0,230	0,191	-0,082	0,647	0,181	0,305
E/A	0,182	0,303	-0,129	0,467	0,028	0,875
Massa VE, g	0,569	<0,001*	0,524	0,001*	0,351	0,042*
Massa VE, g/m ²	0,390	0,023*	0,364	0,034*	0,344	0,047*
TD, ms [†]	0,268	0,138	0,342	0,055	0,194	0,286
VAEi	0,224	0,202	0,283	0,105	0,377	0,028*

Legenda: E = velocidade de enchimento rápido do fluxo transmitral; e' = velocidade diastólica tecidual precoce do anel mitral; A = velocidade da onda de contração atrial; VE = ventrículo esquerdo; TD = tempo de desaceleração da onda E; VAEi = volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal; $V'O_2$ =consumo de oxigênio. ^{††}sem dados de 5 indivíduos por grupo. [†]sem dados de 2 indivíduos.

Foram realizadas correlações entre hiperinsuflação dinâmica e variáveis de função diastólica de VE. A hiperinsuflação dinâmica foi avaliada durante o TECP (figura 2) e no MPT (figura 3). No TECP, o valor de $\Delta CI_{\text{EXERCÍCIO}}$ corresponde à diferença entre CI basal e CI no pico do exercício. Já o valor de ΔCI_{MPT} , proveniente do MPT, corresponde à diferença entre CI basal e CI após taquipnéia induzida por metrônomo. Por fim, foi encontrada correlação negativa entre hiperinsuflação pulmonar avaliada no MPT e tempo de desaceleração da onda E ($p=0,028$; $r=-0,388$).

Figura 2 - Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e variação da capacidade inspiratória obtida no teste de exercício cardiopulmonar (n=34)

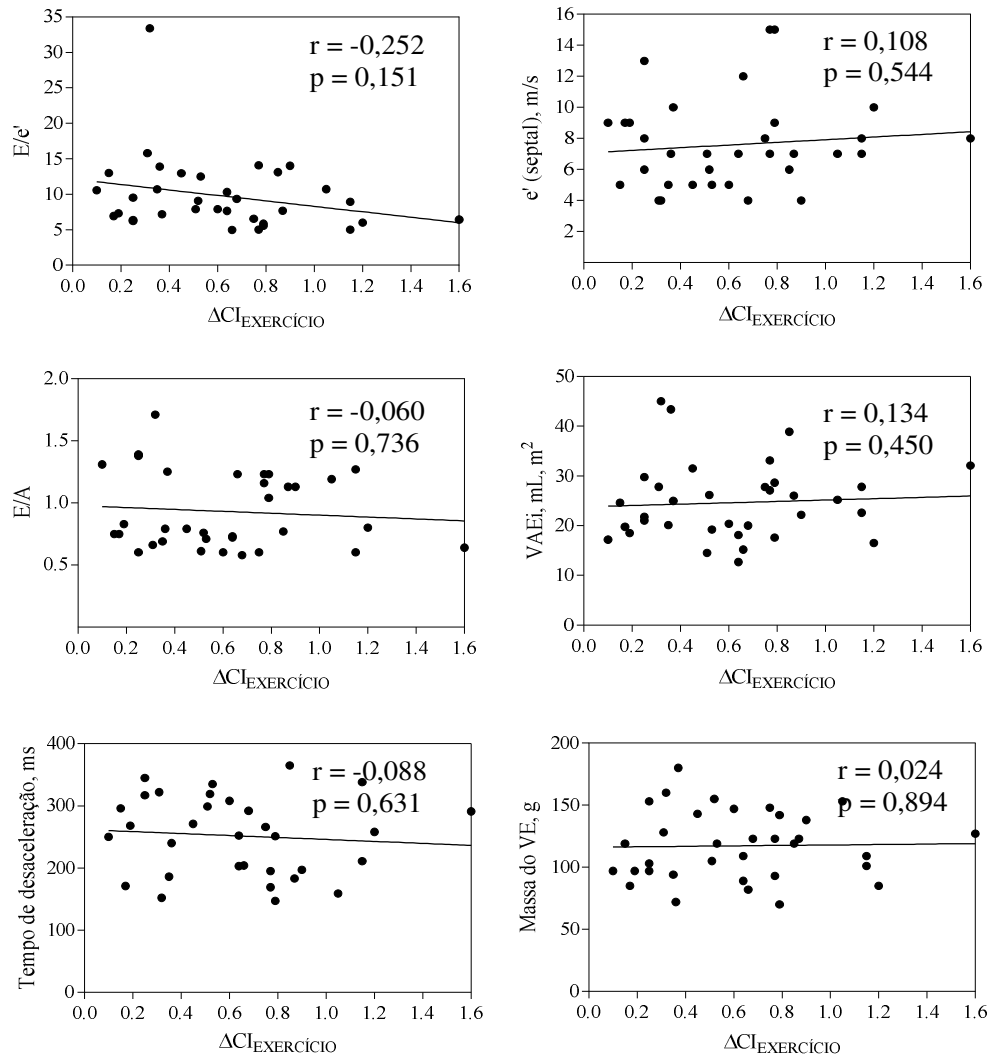
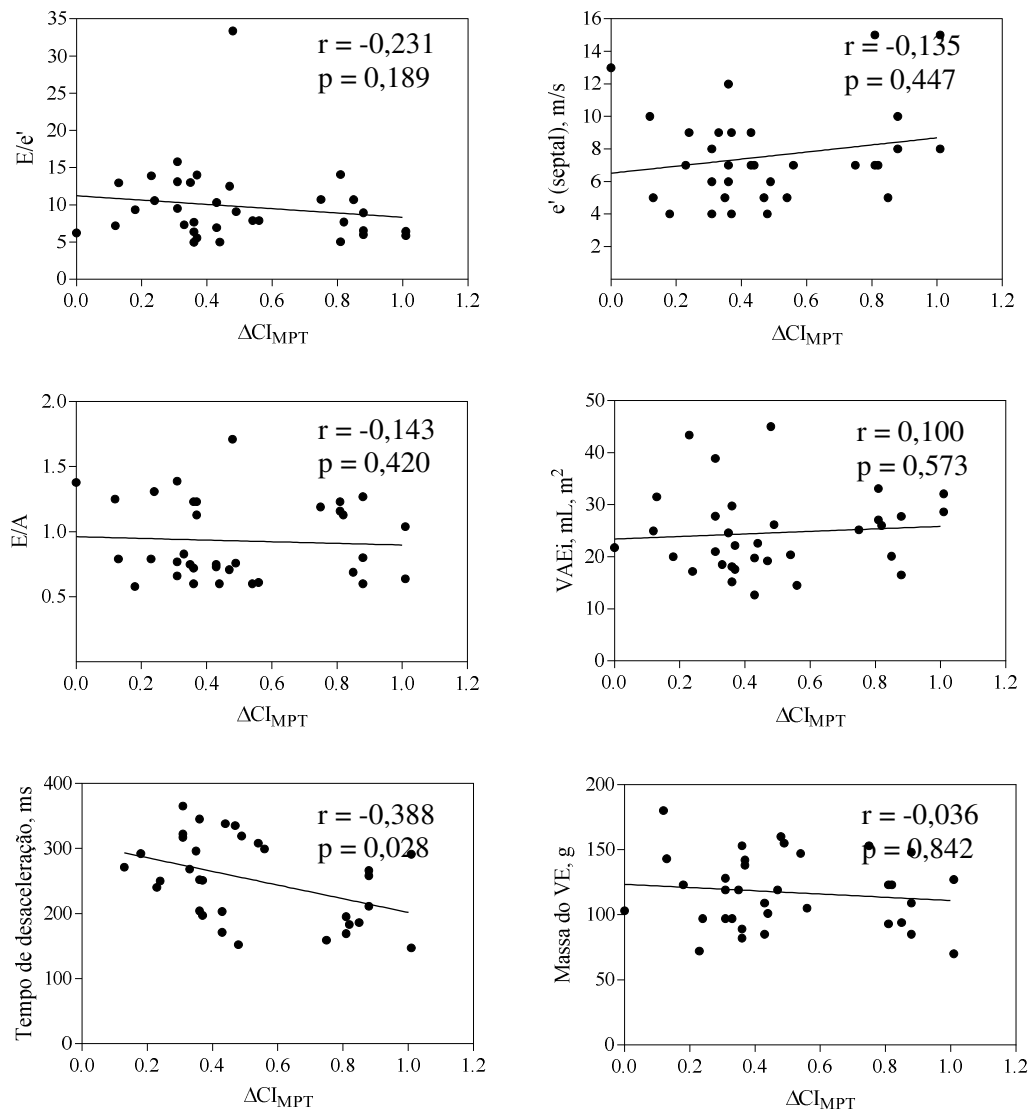


Figura 3 - Gráficos de correlação entre variáveis ecocardiográficas e variação da capacidade inspiratória obtida no teste de MPT (n=34)



6 DISCUSSÃO

Pela primeira vez, indivíduos com sobreposição DPOC-DDVE foram avaliados quanto à tolerância ao exercício por meio de TECP padronizado, evidenciando nenhuma diferença significativa no que diz respeito às variáveis de tolerância ao exercício e eficiência ventilatória, em comparação com indivíduos com DPOC.

Estudos que sugerem a redução da tolerância ao exercício em indivíduos com DDVE sem DPOC (ARRUDA *et al.*, 2007; BARMeyer *et al.*, 2009; DEKLEVA *et al.*, 2014; GREWAL *et al.*, 2009; HA *et al.*, 2009) e até mesmo os que avaliam amostras de indivíduos com DPOC (FALUDI *et al.*, 2016; LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013; SCHOOS *et al.*, 2013; WATZ *et al.*, 2008; WATZ *et al.*, 2010) apresentam vieses, pois não excluem indivíduos com outros fatores de risco para a redução da tolerância ao exercício como DM, síndrome metabólica, hipotireoidismo e HAS. Este estudo, em contrapartida, excluiu todas estas comorbidades, exceto HAS, e os grupos não apresentaram diferenças significativas quanto às características demográficas, antropométricas e de função pulmonar, o que demonstra êxito no processo de pareamento dos grupos.

Comparando os resultados obtidos neste estudo com dados encontrados na literatura, podemos observar que a maior parte dos autores associa a presença de sobreposição DPOC-DDVE à baixa tolerância ao exercício, avaliada por meio de TC6M (FALUDI *et al.*, 2016; WATZ *et al.*, 2010; SCHOOS *et al.*, 2013; LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2013), e menor nível de atividade física, avaliado por acelerômetro (WATZ *et al.*, 2008). Além disso, correlacionam variáveis isoladas de pressão e relaxamento de enchimento diastólico ventricular, sem considerar o conjunto de variáveis do exame de doppler-ecocardiografia, que culminam no diagnóstico ou não da DDVE.

De encontro com este cenário, é importante ressaltar que os indivíduos que participaram do presente estudo tiveram exame de doppler-ecocardiografia cuidadosamente analisado e foram, então, diagnosticados para DDVE a partir do algoritmo de Mitter *et al.* (2017), que considera a disfunção positiva quando o VAEi é maior que 28 mL/m², demonstrando pressões de enchimento cronicamente aumentadas (FONTES-CARVALHO; LEITE-MOREIRA, 2011), ou e' lateral cm/s reduzido para a faixa etária, demonstrando prejuízo no relaxamento do VE (WANG *et al.*, 2003).

O único estudo encontrado na literatura que comparou pacientes com DPOC e pacientes com sobreposição DPOC-DDVE separados em grupos, apresentou resultado semelhante: os grupos não apresentaram diferença significativa quanto à tolerância ao exercício (LÓPEZ-

SÁNCHEZ *et al.*, 2013). Porém o estudo apresenta vieses ao ser comparado a este, pois foi realizado em uma coorte de pacientes com DPOC grave (VEF₁ 30-50%) e permitia o uso de oxigênio suplementar durante o TC6M.

A justificativa para o prejuízo da tolerância ao exercício na DDVE é que, no exercício, o débito cardíaco máximo depende do enchimento diastólico e a taquicardia induzida pelo aumento da demanda metabólica no exercício, leva ao encurtamento da diástole. Se o indivíduo apresenta prejuízos da função diastólica, menores taxas de enchimento são atingidas e estas não conseguem manter o débito cardíaco adequado exigido pelo exercício, o que acarreta, por fim, em prejuízo da tolerância ao exercício (OLDERSHAW *et al.*, 1983).

Hipoteticamente, na DPOC, o desequilíbrio das câmaras cardíaca durante o exercício (como ocorre na DDVE) seria ainda mais desfavorável, uma vez que a taquipneia desproporcional ocasionada pela limitação do fluxo aéreo levaria à uma maior hiperinsuflação dinâmica e comprometimento restritivo nas câmaras cardíacas. Por outro lado, na sobreposição DPOC-DDVE, como podemos verificar, ainda não há outros estudos detalhados sobre as respostas metabólicas e ventilatórias realizadas com o TECP que nos permitam compreender os mecanismos que expliquem os achados deste estudo, mas podemos, a partir deste estudo, supor que que pacientes com sobreposição DPOC-DDVE apresentem adaptações hemodinâmicas centrais e maior capacidade de recrutamento alvéolo-capilar, evidenciados pela semelhança nos dados de eficiência ventilatória durante o exercício, a ponto de não permitir declínio na tolerância ao exercício inerente à DDVE.

No que diz respeito à correlação entre as variáveis ecocardiográficas isoladas e parâmetros de tolerância ao exercício, em nossa amostra, o VAEi foi o único parâmetro de pressão de enchimento diastólico que apresentou correlação significativa com a tolerância ao exercício e esta correlação foi positiva. Apesar da relação E/e' ser um bom indicador de pressão de enchimento diastólico, o VAEi é considerado marcador morfológico confiável que evidencia pressões de enchimento cronicamente aumentadas (LESTER *et al.*, 2008), por isso parece ter refletido melhor correlação com tolerância ao exercício. Mais uma vez, fica evidenciado que o aumento da pressão de enchimento diastólico não prejudica a tolerância ao exercício de pacientes com DPOC.

Em se tratando de indivíduos com DDVE isolada – sem DPOC – Wong e Yeo (2009) encontraram resultado oposto ao deste estudo, apontando correlação negativa entre tolerância ao exercício e VAEi e demonstrando, em análise multivariada, que o VAEi é um preditor independente da tolerância ao exercício. Essa diferença de resultados nos demonstra que a DDVE ocasiona consequências diferentes na presença da DPOC e na sua ausência.

Além de comparar a tolerância ao exercício entre os grupos, nos propusemos a investigar se a hiperinsuflação avaliada de forma dinâmica, por dois métodos diferentes, apresenta correlação com variáveis de função diastólica de VE e se o nível de HD difere entre os grupos. Assim como em estudo prévio, foi encontrada correlação significativa e negativa apenas para o ΔCI_{MPT} e o TD. Corroborando com este achado, um estudo prévio analisou a correlação entre HD e função diastólica e encontrou correlação também negativa entre as variáveis $\Delta CI_{EXERCÍCIO}$ e E/e' , confirmando que indivíduos que apresentam maiores prejuízos da função diastólica do VE apresentam menor nível de HD (GOELZER *et al.*, 2016). A análise de correlação entre $\Delta CI_{EXERCÍCIO}$ e E/e' também foi realizada neste trabalho (figura 1A), porém sem significância estatística ($p=0,151$). Em se tratando de hiperinsuflação pulmonar avaliada de forma estática pela relação CI/CPT , estudos prévios apontam que indivíduos que são mais hiperinsuflados apresentam alterações de relaxamento e pressão diastólica (SCHOOS *et al.*, 2013; WATZ *et al.*, 2008; WATZ *et al.*, 2010). Para compreender esses dados, que parecem discordantes à primeira vista, é importante resgatar alguns conceitos sobre hiperinsuflação pulmonar.

O desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo e da hiperinsuflação pulmonar promove o surgimento de diversos mecanismos adaptativos para preservar a força dos músculos inspiratórios sobrecarregados (SIMILOWSKI *et al.*, 1991). No entanto, apesar das adaptações, a presença de hiperinsuflação grave compromete a capacidade de aumentar a ventilação quando a demanda surge, como no exercício (O'DONNELL; LAVENEZIANA, 2006). Um estudo de O'Donnell, Revil e Web (2001), que reforça esta ideia, mostrou que pacientes com DPOC que apresentavam pouca variação da CI entre repouso e pico de exercício (demonstrando menos HD) apresentavam limitação do fluxo expiratório mais grave, menor capacidade de difusão para o monóxido de carbono e maior demanda ventilatória. Diante disso, pode-se supor que a correlação negativa encontrada neste estudo entre o TD e o ΔCI_{MPT} se deva à possível gravidade da hiperinsuflação estática apresentada pelos indivíduos avaliados, que não possibilitaria maior acúmulo e aprisionamento de ar nos pulmões (“*air trapping*”) e consequente variações da CI durante o exercício e teste de MPT.

Ao separar os indivíduos em grupos de acordo com a presença ou não de sobreposição DPOC-DDVE, as médias de ΔCI se igualaram precisamente entre os grupos. Isto pode ser observado a partir de ambos os métodos de avaliação da HD, evidenciando que pacientes com sobreposição não apresentam maiores níveis de HD. Podemos citar aqui o mesmo viés mencionado na avaliação da tolerância ao exercício de pacientes com sobreposição DPOC-DDVE: o fato de a maior parte dos estudos fazer análises de variáveis isoladas de relaxamento e pressão de enchimento diastólico, sem considerar o diagnóstico real de DDVE e sem analisar

tudo o contexto do exame de doppler-ecocardiografia. Estes estudos frequentemente evidenciam significância estatística para correlações entre CI/CPT ou $\Delta CI_{EXERCÍCIO}$ e variáveis ecocardiográficas como o diâmetro diastólico no fim da diástole, o TD, relação E/A, *Tei index* (WATZ *et al.*, 2010), índice de volume diastólico final do VE (SCHOOS *et al.*, 2013) e relação E/e' (GOELZER *et al.*, 2016). Em contrapartida, López-Sánchez *et al.*, (2013), assim como neste estudo, dividiram os indivíduos em grupos de acordo com a presença ou não de DDVE e foram, então, encontrados resultados semelhantes: o grupo com sobreposição DPOC-DDVE não apresentou maior hiperinsuflação pulmonar (CI/CPT), tampouco pior tolerância ao exercício, comparado àquele com DPOC isolada.

Podemos citar um exemplo para evidenciar a importância da análise do exame em sua totalidade e não apenas de variáveis isoladas: TD. O TD, apesar de ser uma importante ferramenta para a avaliação da fase mais precoce da diástole (mais precisamente a fase de relaxamento), deve ser usado com cautela pois, isoladamente, não permite a distinção entre um indivíduo normal e um indivíduo com padrão pseudonormal, pois neste padrão o TD acaba por se apresentar dentro do valor de normalidade, ou até mesmo reduzido (FONTES-CARVALHO; LEITE-MOREIRA, 2011).

Dadas as implicações prognósticas da doença cardiovascular em pacientes com DPOC, a compreensão da interação entre as duas condições clínicas e o esclarecimento de suas consequências sobre a tolerância ao exercício são de grande importância. Espera-se que os resultados deste trabalho, atuem enquanto norteadores na proposição de um tratamento apropriado, abrangendo aspectos farmacológicos, de reabilitação, refletindo consequentemente na melhora da sobrevida e qualidade de vida do paciente. Serão necessários, porém, outros estudos para elucidar os mecanismos fisiológicos de adaptação de pacientes com sobreposição DPOC-DDVE, que sejam tão criteriosos como este na exclusão de fatores de risco para a diminuição da tolerância ao exercício e para o adequado pareamento dos indivíduos.

O pareamento bem-sucedido com relação à idade, gênero e função pulmonar foi essencial para demonstrar as diferenças entre os grupos. Comprovadamente, 17 pacientes por grupo é suficiente para analisar dados de eficiência ventilatória, embora ainda é baixo para generalizar os resultados, portanto, outros estudos são necessários. Outras limitações do estudo incluem a falta da avaliação de volumes pulmonares pela pletismografia, a fim de permitir análises de comparação entre a hiperinsuflação estática (CI/CPT) e HD, e a falta da análise de gases arteriais para melhor calcular a relação ventilação/perfusão.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a presença da DDVE associada à DPOC, devidamente diagnosticadas não altera a tolerância ao exercício no cicloergômetro e não leva à maior hiperinsuflação dinâmica. No entanto, a correlação significativa e positiva entre o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e consumo de oxigênio em porcentagem do valor predito sugere vantagem na tolerância ao exercício de indivíduos com aumento da pressão de enchimento diastólico.

REFERÊNCIAS

- ADELOYE, D.; CHUA, S.; LEE, C.; BASQUILL, C.; PAPANA, A.; THEODORATOU, E.; NAIR, H.; GASEVIC, D.; SRIDHAR, D.; CAMPBELL, H.; CHAN, K.; SHEIKH, A.; RUDAN, I.; GLOBAL HEALTH EPIDEMIOLOGY REFERENCE GROUP (GHERG) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 5, n. 2, Dec. 2015.
- AGUSTÍ, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 4, n. 7, p. 522-525, Jan. 2007.
- ARRUDA, A.; PELLIKKA, P.; OLSON, T.; JOHNSON, B. Exercise capacity, breathing pattern, and gas exchange during exercise for patients with isolated diastolic dysfunction. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 20, n. 7, p. 838-46, July 2007.
- BARMEYER, A.; MÜLLERLEILE, K.; MORTENSEN, K.; MEINERTZ, T. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. **Heart Failure Reviews**, v. 15, n. 9, p. 125-34, June 2009.
- BARR, R. G.; BLUEMKE, D. A.; AHMED, F. S.; CARR, J. J.; ENRIGHT, P. L.; HOFFMAN, E. A.; JIANG, R.; KAWUT, S. M.; KRONMAL, R. A.; LIMA, J. A. C.; SHAHAR, E.; SMITH, L. J.; WATSON, K. E. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 3, p. 217-227, Jan. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Doenças respiratórias crônicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRUNETTO, A. F. Fisioterapia na DPOC: um sopro para a vida. Londrina: EDUEL; 2009.
- BRUTSAERT, D. L.; SYS, S. U. Diastolic dysfunction in heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 3, n. 3, p. 225-242, Sept. 1997.
- CALLIGARO, G. L.; RAINE, R. I.; BATEMAN, M. E.; BATEMAN, E. D.; COOPER C. Comparing dynamic hyperinflation and associated dyspnea induced by metronome-paced tachypnoea versus incremental exercise. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 1, p. 105-112, Feb. 2014.
- CAMPOS FILHO, O. ZIELINSKY, P.; ORTIZ, J.; MACIEL, B. C.; ANDRADE, J. L.; MATHIAS JUNIOR, W.; BRINDEIRO FILHO, D. F.; ASSEF, J. E.; LIMA, C. T. O.; BARBOSA, M. M.; MOISÉS, V. A.; BORGES, S. M.; PONTES, S. C.; TASCA, R.; GIMENEZ, V. M.; CASTRO, I.; GIL, M. A.; ARRUDA-OLSON, A.; TSU-TSUI, J. M.; GUIMARÃES, J. I. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, suppl. 2, v. 82, p. 11-34, abr. 2004.
- CARAM, L. M. O.; FERRARI, R.; NAVES, C. R.; TANNI, S. E.; COELHO, L. S.; ZANATI, S. G.; MINICUCCI, M. F.; GODOY, I. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics**, v. 68, n. 6, p. 772-776, 2013.

CARGILL, R. I.; KIELY, D. G.; LIPWORTH, B. J. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. **Clinical Science**, v. 89, n. 2, p. 165-169, Aug. 1995.

CIBA GUEST SYMPOSIUM 1959. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*, v. 14, n. 4, p. 286-299 .

CORDONI, P. K.; BERTON, D. C.; SQUASSONI, S. D.; SCUARCIALUPI, M. E.; NEDER, J. A.; FISS, E. Dynamic hyperinflation during treadmill exercise testing in patients with moderate to severe COPD. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. 13-23, Jan./Feb. 2012.

DEKLEVA, M. N.; MAZIC, S. D.; SUZIC-LAZIC, J. M.; MARKOVIĆ-NIKOLIĆ, N. S.; BELESLIN, B. D.; STEVANOVIĆ, A. M.; DJELIC, A. M.; ARANDJELOVIĆ, A. M. Left ventricular diastolic performance at rest is essential for exercise capacity in patients with non-complicated myocardial infarction. **Heart Lung**, v. 43, n. 6, p. 500-5, Nov./Dec. 2014.

DE OLIVEIRA CARAM, L. M.; FERRARI, R.; BERTANI, A. L.; GARCIA, T.; MESQUITA, C. B.; KNAUT, C.; GODOY, I. Smoking and early COPD as independent predictors of body composition, exercise capacity, and health status. **PloS One**, v. 11, n. 10, p. e0164290, Oct. 2016.

DECRAMER, M.; JANSSENS, W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 1, p. 73-83, Mar.2013.

DOUGHERTY, A. H.; NACCARELLI, G. V.; GRAY, E. L.; HICKS, C. H.; GOLDSTEIN, R. A. Congestive heart failure with normal systolic function. **The American Journal of Cardiology**, v. 54, n. 7, p. 778-782, Oct. 1984.

ELIASON, G.; ABDEL-HALIM, S.; ARVIDSSON, B.; KADI, F.; PIEHL-AULIN, K. Physical performance and muscular characteristics in different stages of COPD. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 19, n. 6, p. 865-870, 2009.

FARAG, E. M.; AL-DAYDAMONY, M. M.; GAD, M. M. What is the association between left ventricular diastolic dysfunction and 6-minute walk test in hypertensive patients? **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 11, n. 3, p. 158-164, Mar. 2017.

FALUDI, R.; HAJDU, M.; VÉRTES, V.; NÓGRÁDI, Á.; VARGA, N.; ILLÉS, M. B.; SÁROSI, V.; ALEX, G.; KOMÓCSI, A. Diastolic dysfunction is a contributing factor to exercise intolerance in COPD. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 13, n. 3, p. 345-351, 2016.

FAROUK, H.; LBASMI, M.; EL CHILALI, K.; MAHMOUD, K.; NASR, A.; HESHMAT, H.; ABDEL-MONEIM, S.; BALIGH, E. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Impact of methods of assessment. **Echocardiography**, v. 34, n. 3, p. 359-364, Feb. 2017.

FERREIRA, E. V. M. Teste cardiopulmonar de exercício na DPOC: indo além do consumo máximo de oxigênio. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 5, p. 539-540, set./out. 2012.

FESSLER, H. E.; PERMUTT, S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, n. 3, p. 715-722, Mar. 1998.

FISK, M.; MCENIERY, C. M.; GALE, N.; MÄKI-PETÄJÄ, K.; FORMAN, J. R.; MUNNERY, M.; WOODCOCK-SMITH, J.; CHERIYAN, J.; MOHAN, D.; FULD, J.; TAL-SINGER, R.; POLKEY, M. I.; COCKCROFT, R. J.; WILKINSON, I. B. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study. **Hypertension**, v. 71, n. 5, p. 499-506, Jan. 2018.

FONTES-CARVALHO, R.; LEITE-MOREIRA, A. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 6, p. 504-514, 2011.

FONTES-CARVALHO, R.; SAMPAIO, F.; TEIXEIRA, M.; ROCHA-GONÇALVES, F.; GAMA, V.; AZEVEDO, A.; LEITE-MOREIRA, A. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and E/E' Ratio as the Strongest Echocardiographic Predictors of Reduced Exercise Capacity After Acute Myocardial Infarction. **Clinical cardiology**, v. 38, n. 4, p. 222-229, Feb. 2015.

FREIXA, X.; PORTILLO, K.; PARÉ, C.; GARCIA-AYMERICH, J.; GOMEZ, F. P.; BENET, M.; ROCA, J.; FARRERO, E.; FERRER, J.; FERNANDEZ-PALOMEQUE, C.; ANTÓ, J. M.; BARBERÀ J. A. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. **European Respiratory Journal**, v. 41, n. 4, p. 784-791, Apr. 2013.

FUNK, G. C.; LANG, I.; SCHENK, P.; VALIPOUR, A.; HARTL, S.; BURGHUBER, O. C. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. **Chest Journal**, v. 133, n. 6, p. 1354-1359, June. 2008.

FUSCO, L. B.; FONSECA, M. H.; PÊGO-FERNANDES, M.; PAZETTI, R.; CAPELOZZI, V.; JATENE, F. B.; OLIVEIRA, S. A. Lung volume reduction surgery in an experimental rat model of emphysema. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 1, p. 34-40, Jan./Feb. 2005.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report).

GOELZER, L. S.; MEDEIROS, S. G.; GIACOMINI, A. C.; MUSTAFA, R. C.; MÜLLER, P. T. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. **International Journal of Cardiology**, v. 203, p. 888-890, Jan. 2016.

GOTTDIENER, J.; BEDNARZ, J.; DEVEREUX, R.; GARDIN, J.; KLEIN, A.; MANNING, W. J.; SCHILLER, N. B. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 17, n. 10, p. 1086-1119, 2004.

GREWAL, J.; MCCULLY, R. B.; KANE, G. C.; LAM, C.; PELLIKKA, P. A. Left ventricular function and exercise capacity. **Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 3, p. 286-294, 2009.

GUENETTE, J. A.; CHIN, R. C.; CORY, J. M.; WEBB, K. A.; O'DONNELL, D. E. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. **Pulmonary Medicine**, v. 2013, 2013.

GUPTA, N. K.; AGRAWAL, R. K.; SRIVASTAV, A. B.; VED, M. L. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. **Lung India**, v. 28, n. 2, p. 105, Apr. 2011.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 12^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HA, J-W.; CHOI, D.; PARK, S.; CHOI, E-Y.; SHIM, C-Y., KIM, J-M.; AHN, J-A.; LEE, S-W.; CHUNG, N. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest. **Heart**, v. 95, n. 5, p. 399-404, 2009.

HUANG, Y.; FENG, Y. C.; ZHANG, J.; BAI, L.; HUANG, W.; LI, M.; SUN, Y. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 81, Dec. 2015.

KETHEYIAN, S. J.; BRAWNER, C. A.; EHRMAN, J. K.; IVANHOE, R.; BOEHMER, J. P.; ABRAHAM, W. T. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. **Chest Journal**, v. 138, n. 4, p. 950-955, June, 2010.

KESSLER, K. M. Heart failure with normal systolic function: update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, n. 10, p. 2109-2111, Oct. 1988.

KRAICZI, H.; CAIDAHL, K.; SAMUELSSON, A.; PEKER, Y.; HEDNER, J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. **Chest Journal**, v. 119, n. 4, p. 1085-1091, Apr, 2001.

LAHAJJE, A. J. M. C.; WILLEMS, L. M.; VAN HEES, H. W.; DEKHUIJZEN, P. N.; VAN HELVOORT, H. A.; HEIJDR, Y. F. Diagnostic accuracy of metronome-paced tachypnea to detect dynamic hyperinflation. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 33, n. 1, p. 62-69, Jan. 2013.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V.; AFILALO, J.; ARMSTRONG, A.; ERNANDE, L.; FLACHSKAMPF, F. A.; FOSTER, E.; GOLDSTEIN, S. A.; KUZNETSOVA, T.; LANCELLOTTI, P.; MURARU, D.; PICARD, M. H.; RIETZSCHEL, E. R.; RUDSKI, L.; SPENCER, K. T.; TSANG, W.; VOIGHT, J. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39, Jan. 2015.

LESTER, S. J.; TAJIK, A.; NISHIMURA, R.A.; OH, J. K.; KHANDERIA, B. K.; SEWARD, J. B. Unlocking the mysteries of diastolic function. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 7, p. 679-89, Feb. 2008.

LÓPEZ-SÁNCHEZ, M.; MUÑOZ-ESQUERRE, M.; HUERTAS, D.; GONZALEZ-COSTELLO, J.; RIBAS, J.; MANRESA, F.; DORCA, J.; SANTOS, S. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e68034, Jun. 2013.

LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FOREMAN, K.; LIM, S.; SHIBUYA, K.; ABOYANS, V. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, Dec. 2012/Jan. 2013.

MACLAY, J. D.; MACNEE, W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. **Chest Journal**, v. 143, n. 3, p. 798-807, Mar. 2013.

MATSUMURA, Y.; ELLIOTT, P. M.; VIRDEE, M. S.; SORAJJA, P.; DOI, Y.; MCKENNA, W. J. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. **Heart**, v. 87, n. 3, p. 247-251, Mar. 2002.

MENEZES, A. M. B.; JARDIM, J. R.; PÉREZ-PADILLA, R.; CAMELIER, A.; ROSA, F.; NASCIMENTO, O.; HALLAL, P. C. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1565-1573, Sep./Oct. 2005.

MESQUITA, E. T.; JORGE, A. J. L. Entendendo a disfunção diastólica assintomática na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1, p. 94-101, 2013.

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

MITTER, S.; SHAH, S.; THOMAS, J. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 11, p. 1452-1464, Mar. 2017.

NAGUEH, S. F.; APPLETON, C. P.; GILLEBERT, T. C.; MARINO, P.; SMISETH, O. A.; WAGGONER, A. D.; FLACHSKAMPF, F. A.; PELLIKKA, P. A.; EVANGELISTA, A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 22, n. 2, p. 107-133, Feb. 2009.

NAGUEH, S. F.; SMISETH O. A.; APPLETON, C. P.; BYRD, B. F.; DOKAINISH, H.; EDVARSEN, T.; FLACHSKAMPF, F. A.; GILLEBERT, T. C.; KLEIN, A. L.; LANCELLOTTI, P.; MARINO, P.; OH, J. K.; POPESCU, B. A.; WAGGONER, A. D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277-314, Apr. 2016.

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

NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 30, n. 1, p. 8-18, July 1997.

NUSSBAUMER-OCHSNER, Y.; RABE, K. F. Systemic manifestations of COPD. **Chest Journal**, v. 139, n. 1, p. 165-173, Jan. 2011.

O'DONNELL, D. E. BERTLEY, J. C.; CHAU, L. K.; WEBB, K. A. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 155, n. 1, p. 109-115, Jan. 1997.

O'DONNELL, D. E.; LAVENEZIANA, P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. **European Respiratory Review**, v. 15, n. 100, p. 61-67, Dec. 2006.

O'DONNELL, D. E.; LAVENEZIANA, P.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. **Clinics in chest medicine**, v. 35, n. 1, p. 51-69, Mar. 2014.

O'DONNELL, D. E.; REVILL, S. M.; WEBB, K. A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 5, p. 770-777, Sept. 2001.

O'DONNELL, D. E.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. **COPD Research and Practice**, v. 1, n. 1, p. 4, Sept. 2015.

OLDERSHAW, P. J.; DAWKINS, K. D.; WARD, D. E.; GIBSON, D. G. Diastolic mechanisms of impaired exercise tolerance in aortic valve disease. **Heart**, v. 49, n. 6, p. 568-573, June 1983.

OMMEN, S. R. NISHIMURA, R. A.; APPLETON, C. P.; MILLER, F. A.; OH, J. K.; REDFIELD, M. M.; TAJIK, A. J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. **Circulation**, v. 102, n. 15, p. 1788-1794, Oct. 2000.

OOSTVEEN, E.; MACLEOD, D.; LORINO, H.; FARRE, R.; HANTOS, Z.; DESAGER, K.; MARCHAL, F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 6, p. 1026-1041, Aug. 2003.

OTTO, E. B.; PEREIRA, M. M.; BECK, A. S.; MILANI, M. Correlação da função diastólica com a capacidade máxima de exercício ao teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 107-113, 2011.

PEDONE, M. D.; CASTRO, I.; HATEM, D.; HAERTEL, J. C.; FEIER, F.; PANDOLFO, F. Variações de parâmetros da função diastólica do ventrículo esquerdo de acordo com a idade

através da ecocardiografia com Doppler Tissular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 6, p. 461, Dez. 2004.

RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A.; BARNES, P. J.; BUIST, S. A.; CALVERLEY, P.; FUKUCHI, Y.; JENKINS, C.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; VAN WEEL, C.; ZIELINSKI, J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 6, p. 532-555, Sept. 2007.

RAKOWSKI, H.; APPLETON, C.; CHAN, K. L.; DUMESNI, J. G.; HONOS, G.; JUE, J.; KOILPILLAI, C.; LEPAGE, S.; MARTIN, R. P.; MERCIER, L.; O'KELLY, B.; PRIEUR, T.; SANFILIPPO, A.; SASSON, Z.; ALVAREZ, N.; PRUITT, R.; THOMPSON, C.; TOMLINSON, C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 9, n. 5, p. 736-760, Sep./Oct. 1996.

RAWY, A. M.; FATHALLA, D. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), prevalence and association with disease severity: Using tissue Doppler study. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis**, v. 64, n. 4, p. 785-792, Oct. 2015.

REDFIELD, M. M. Heart failure with preserved ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1868-1877, Nov. 2016.

ROCCO, P. R. M.; ZIN, W. A. **Fisiologia respiratória aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

RODRIGUEZ-ROISIN, R. Toward a consensus definition for copd exacerbations. **Chest Journal**, v. 117, n. 5, suppl. 2, p. 398S-401S, May 2000.

SCHILLER, N. B.; SCHILLER, N. B.; SHAH, P. M.; CRAWFORD, M.; DEMARIA, A.; DEVEREUX, R.; FEIGENBAUM, H.; GUTGESELL, H.; REICHEK, N. ; SAHN, D.; SCHNITTGER, I.; SILVERMAN, N. H.; TAJIK, A. J. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 2, n. 5, p. 358-367, Sept./Oct. 1989.

SCHOOS, M. M.; DALSGAARD, M.; KJÆRGAARD, J.; MOESBY, D.; JENSEN, S. G.; STEFFENSEN, I.; IVERSEN, K. K. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 13, n. 1, p. 84, Oct. 2013.

SCLAUSER PESSOA, I. M. B., PARREIRA, V. F.; LORENZO, V. A. P.; REIS, M. A. S.; COSTA, D. Análise da hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) após atividade de vida diária em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 6, nov./dez. 2007.

SIMIŁOWSKI, T.; YAN, S.; GAUTHIER, A. P.; MACKLEM, P. T.; BELLEMARE, F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 13, p. 917-923, Sept. 1991.

SIN, D. D.; ANTHONISEN, N. R.; SORIANO, J. B.; AGUSTI, A. G. Mortality in COPD: role of comorbidities. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 6, p. 1245-1257, Dec. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para o manejo da DPOC. São Paulo, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, vol 28, suplem. 3, p. S1-S238, 2002, out. 2002.

STEVENS, D.; STEPHENSON, A.; FAUGHNAN, M. E.; LEEK, E.; TULLIS, E. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 6, p. 655-661, Dec. 2013.

TZANI, P.; AIELLO, M.; ELIA, D.; BORACCHIA, L.; MARANGIO, E.; OLIVIERI, D.; CLINI, E.; CHETTA, A. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. **Respiratory Research**, v. 12, n. 1, p. 150, Nov. 2011.

VASSAUX, C.; TORRE-BOUSCOULET, L.; ZEINELDINE, S.; CORTOPASSI, F.; PAZ-DÍAZ, H.; CELLI, B. R.; PINTO-PLATA, V. M. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 5, p. 1275-1282, Nov. 2008.

ZIELINSKI, J.; MACNEE, W.; WEDZICHA, J.; AMBROSINO, N.; BRAGHIROLI, A.; DOLENSKY, J.; HOWARD, P.; GORZELAK, K.; LAHDENSUO, A.; STROM, K.; TOBIASZ, M.; WEITZENBLUM, E. L. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 52, n. 1, p. 43-47, Feb. 1997.

ZILE, M. R.; BRUTSAERT, D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. **Circulation**, v. 105, n. 11, p. 1387-1393, Mar. 2002.

WANG, M.; YIP, G. W.; WANG, A. Y.; ZHANG, Y.; HO, P. Y.; TSE, M. K.; LAM, P. K.; SANDERSON J. E. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 5, p. 820-826, Mar. 2003.

WATZ, H.; WASCHKI, B.; BOEHME, C.; CLAUSSEN, M.; MEYER, T.; MAGNUSSEN, H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 177, n. 7, p. 743-751, Apr. 2008.

WATZ, H.; WASCHKI, B.; MEYER, T.; KRETSCHMAR, G.; KIRSTEN, A.; CLAUSSEN M.; MAGNUSSEN, H. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. **Chest Journal**, v. 138, n. 1, p. 32-38, Feb. 2010.

WEIGT, S. S.; ABRAZADO, M.; KLEERUP, E. C.; TASHKIN, D. P.; COOPER, C. B. Time course and degree of hyperinflation with metronome-paced tachypnea in COPD patients. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 5, n. 5, p. 298-304, Oct. 2008.

WONG, R. C.; YEO, T. C. Left atrial volume is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. **International journal of cardiology**, v. 144, n. 3, p. 425-427, Oct. 2010.

YAN, S.; KAMINSKI, D.; SLIWINSKI, P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, n. 1, p. 55-59, July 1997.

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

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Relação entre disfunção diastólica ventricular esquerda e hiperinsuflação dinâmica no paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica”, desenvolvida por Karina Ayumi Martins Utida, discente de mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller. A pesquisa será desenvolvida no Ambulatório de fisiopatologia respiratória do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver.

O objetivo central do estudo é conhecer as condições respiratórias, cardíacas e do metabolismo (conjunto de reações químicas e alterações que ocorrem no corpo humano) de pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica durante o exercício e quando estão em repouso. O convite à sua participação se deve ao fato de você apresentar a doença pulmonar obstrutiva crônica.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

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

Participarão deste estudo um médico pneumologista do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian e uma fisioterapeuta pesquisadora da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. O requisito para participar deste estudo é estar livre de crise da doença pulmonar obstrutiva crônica há pelo menos 30 dias ou mais, em uso regular dos medicamentos prescritos, ser capaz de realizar teste de sopro (espirometria, teste de difusão de monóxido de carbono) e teste de exercício na bicicleta. Não poderão participar as pessoas que apresentarem doença cardíaca grave, hipertensão arterial pulmonar ou sistêmica grave e incontrolável, DM ou

anemia/poliglobulia, estenose aórtica grave e infarto do miocárdio recente (há menos de 1 mês). Além de gestantes, indígenas, quilombolas e privados de liberdade.

Você será convidado a participar deste estudo e a realizar duas visitas ao laboratório, onde serão realizados ao todo 5 exames. Na primeira visita será realizada uma entrevista sobre dados sociodemográficos e dados da sua história clínica, em seguida você será submetido a um teste de sopro (espirometria), onde você irá soprar três vezes em um bucal, em seguida irá inalar um medicamento broncodilatador chamado salbutamol e irá soprar três vezes novamente. Em seguida será realizado outro teste de sopro (teste de difusão de monóxido de carbono) no qual você irá fazer respirações profundas e sustentadas por 10 segundos (neste teste você irá inalar o monóxido de carbono que é uma substância que não representa risco de intoxicação, ou seja, não causará nenhum problema para a sua saúde) e exame de ecocardiografia, que será realizado por médico cardiologista treinado e também não apresenta nenhum risco para a sua saúde. Esse último teste irá avaliar a função do seu coração. O tempo de duração da entrevista é de aproximadamente 10 minutos e dos demais testes, 20 minutos cada um.

Na segunda visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), você irá realizar um teste de respiração rápida e um teste de exercício na bicicleta. No primeiro, você irá respirar em um bucal normalmente e em seguida irá respirar mais rápido durante 30 segundos e por fim irá fazer uma respiração profunda. Já no segundo, será realizado exercício na bicicleta até o limite de suas possibilidades. O exercício poderá ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente você deverá ir até o máximo que puder. Cada teste tem duração de, aproximadamente 30 minutos.

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço e da inalação do medicamento chamado Salbutamol do teste de espirometria. No caso do teste de esforço, poderá haver taquicardia (aceleração do pulso), falta de ar ou casos extremos até mesmo de parada respiratória, sendo esse evento muito difícil de ocorrer. Os testes serão interrompidos em qualquer situação em que houver risco para sua saúde, como falta de ar excessiva e aumento da pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg, como é recomendado nos exames de rotina de esforço em pneumologia e cardiologia. Na espirometria, o medicamento possui as seguintes reações muito difíceis de ocorrer: náusea, aumento do apetite, taquicardia, câibras, fraqueza, tremor, dor de cabeça, insônia, nervosismo, tontura, tosse, bronquite, resfriado, asma.

Em caso de qualquer problema que possa ocorrer o setor dispõe de todos os recursos de tratamento e atendimento inicial de urgência, como uma mesa de socorro (com todos os

recursos de reanimação de casos mais graves). Em caso de necessitar internamento, numa eventualidade de emergência, o hospital universitário dispõe de pronto socorro a menos de 50 metros, com maqueiros de transporte e remoção adequados para seu atendimento e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o hospital universitário.

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

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Karina Ayumi Martins Utida/fisioterapeuta, telefone celular (67) 8151-0812 ou Paulo de Tarso Guerrero Müller /médico, telefone celular (67) 9291-0441. Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul no telefone (67) 3345-7187. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

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

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

Data ____/____/____

Assinatura do participante

Nome do participante _____

Telefone _____

Endereço _____

Pesquisador

APÊNDICE B – Resumos enviados para o *European respiratory society international congress 2018*

COPD-Left ventricular diastolic dysfunction overlap and ventilatory inefficiency

COPD, Exercise, Comorbidities

K. Utida¹, T. Augusto¹, P. Muller¹, A. C. W. Xavier²

¹Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR) / Respiratory Division / Maria A. Pedrossian University Hospital (HUMAP) - Campo Grande-MS (Brazil), ²Echocardiography laboratory/ Maria A. Pedrossian University Hospital (HUMAP) - Campo Grande-MS (Brazil)

Background Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is the main cause of chronic heart failure with preserved ejection fraction and is *strongly* associated with exercise capacity on populational studies. COPD-LVDD overlap was associated to higher mortality compared to controls and inconclusive results were pointed regard exercise capacity with 6MWT. **Aims and Objectives** We hypothesized a downward-shifted V'_E - V' CO₂ slope for COPD-LVDD overlap compared to COPD controls, as our primary endpoint. $V'O_{2peak}$, ventilatory constraints and ventilatory exercise variability were secondary endpoints through cardiopulmonary exercise testing (CPET). **Methods** Forty subjects were included and submitted to comprehensive lung function tests, detailed pulsed-doppler echocardiography and CPET. Six subjects were excluded due to concomitant cardiac disease. **Results** Seventeen COPD-LVDD(+) and seventeen COPD-LVDD(-) individuals (FEV₁%pred 43.3±13.8 vs 42.0±11.4, $p=0.780$) were closely matched for baseline characteristics. Twelve mild and five moderate LVDD cases were identified on LVDD(+) group. We found only marginally downward-shifted V'_E - V' CO₂ slope for COPD-LVDD overlap subjects ($p=0.07$), without significant secondary endpoints differences. After very well-matched subgroup analysis, 5 moderate and 3 mild COPD-LVDD(+) but otherwise with elevated ventricular filling pressure ($E/e' > 13$, $n=8$) showed significantly downward-shifted V'_E - V' CO₂ slope and V'_E - V' CO₂ nadir reduction ($p<0.05$ for both) compared to 8 COPD-LVDD(-), but with again similar secondary endpoints ($p>0.05$). **Conclusion** COPD associated with more advanced LVDD is suspect to cause worse ventilatory efficiency metrics, and new studies are warranted.

Breathing pattern and post-exercise inspiratory muscle fatigue in COPD: Comparing step tests and cycle ergometry

COPD, Diagnosis, Exercise

T. Augusto¹, K. Utida¹, P. Muller¹

¹Laboratory of Respiratory Pathophysiology/Maria A Pedrossian University Hospital - Campo Grande (Brazil)

Background Step test elicit more intense cardiorespiratory stress with higher peripheral oxyhaemoglobin desaturation (SpO₂) compared to cycle ergometry in COPD patients, related possibly to a higher unmeasured work-rate and short test duration on currently available clinical exercise protocols. **Aims and Objectives** The ventilatory pattern and post-exercise inspiratory muscle fatigue are important exercise-related physiological outcomes and we hypothesized a shallow respiratory type pattern associated with higher inspiratory post-exercise fatigue for step tests compared to cycle ergometry. **Methods** Twenty-nine GOLD stage 2-4 COPD patients were submitted to cycle incremental work-rate tests (IWTc) and metronome-paced incremental step tests (IWTs) on different days. Ventilatory pattern, dynamic hyperinflation (DH) and estimated gas exchange were collected and analysed comparatively at the same O₂-cost, throughout the exercise, besides post-exercise inspiratory maximal pressure (P_Imax). **Results** IWTs results in higher peak DH (1.74±0.51 L vs 1.66±0.45 L, p<0.05), a shallow respiratory pattern with lower tidal volume (V_T) and higher f_R/V_T from start to finish of the exercise and worse gas exchange pattern, with significantly lower SpO_{2peak} (88.0±1.0% vs 90.7±5.2%, p<0.05). Nevertheless, there were similar falls in P_Imax after IWTc or IWTs (p<0.0001). **Conclusion** Higher DH and desaturation, associated with worse gas exchange during IWTs are probably counterbalanced with respiratory muscle energy economy with shallow respiratory pattern adoption, preventing excessive inspiratory fatigue in IWTs compared to IWTc.

CI - METRONOMO 40 rpm			
CI basal			
CVL basal			
CI MPT			
CVL MPT			

TECP - Data: / / Temp.: C° UR: %				
Resp. / MMHg				
Basal	Borg	/	SaO2	% PA
2 min	Borg	/	SaO2	% PA
4 min	Borg	/	SaO2	% PA
6 min	Borg	/	SaO2	% PA
8 min	Borg	/	SaO2	% PA
10 min	Borg	/	SaO2	% PA
12 min	Borg	/	SaO2	% PA
14min	Borg	/	SaO2	% PA
PICO	Borg	/	SaO2	% PA

DOPLER-ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA				
Massa do VE (g)		E (m/s)		Outras impressões
Massa do VE/superf. Corpórea (g/m2)		A (m/s)		
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)		E/A		
Volume do AE/sup corp (mL/m2)		e' (septal)		
Fração de ejeção (Teich) (%)		e' (lateral)		
Pressão da artéria pulmonar (mmHg)		E/e'		
Tempo de desaceleração da onda E		DDVE () sim () não		

ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA E HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA NO PACIENTE COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Pesquisador: Karina Ayumi Martins Utida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57767216.2.0000.0021

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.672.118

Apresentação do Projeto:

RELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA E HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA NO PACIENTE COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças cardiovasculares são responsáveis por, aproximadamente, 50% das hospitalizações e 20% das mortes. Recentemente, estudos demonstraram que a disfunção diastólica ventricular esquerda (DDVE) é muito frequente nesses pacientes. Estudos demonstram que há relação entre a DDVE, a hiperinsuflação pulmonar e a diminuição da capacidade de exercício. Em um estudo sobre a associação entre hiperinsuflação pulmonar e capacidade de exercício, foi revelado que pode haver uma interação entre hiperinsuflação e diminuição da função cardíaca que pode contribuir para a diminuição da capacidade de exercício. Estudos têm apontado déficits no enchimento diastólico ventricular esquerdo em pacientes com hiperinsuflação pulmonar estática entretanto, outros autores encontraram uma correlação negativa entre hiperinsuflação dinâmica (HD) e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Portanto, diante dessas controvérsias na literatura e pela escassez de estudos que associam a DDVE com a hiperinsuflação avaliada de forma dinâmica, o objetivo do estudo será avaliar a relação entre DDVE e HD em pacientes com DPOC. Os

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 1.672.118

cabeça, insônia, nervosismo, tontura, tosse, bronquite, resfriado, asma.

Benefícios: Entre os benefícios de participar do estudo, está a possibilidade de realizar testes para verificar a capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias e capacidade de exercício, fator que tem importância para diagnosticar hipertensão pulmonar, por exemplo. Se forem detectadas alterações nos exames, os participantes serão encaminhados para tratamento adequado e, além disso o participante poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória através dos exames.

Outro benefício a longo prazo é o tratamento adequado dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) visto que, uma vez que os mecanismos do processo saúde-doença da DPOC estejam bem esclarecidos, a detecção dos mesmos poderá servir como um norteador para tratamento apropriado e, por consequência, melhorar a sobrevivência do paciente, além de diminuir o dispêndio de recursos financeiros com hospitalizações desnecessárias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de caráter relevante ao tema proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

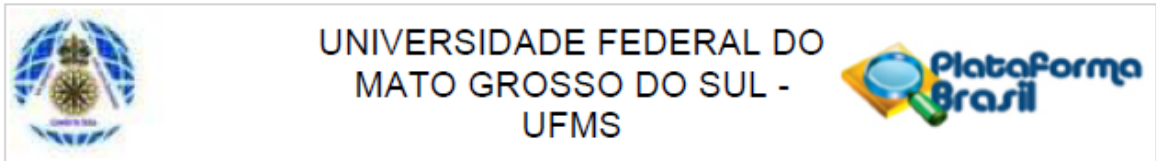
Projeto de pesquisa sem inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_736675.pdf	27/06/2016 11:37:08		Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	27/06/2016 11:24:51	Karina Ayumi Martins Utida	Aceito
Outros	anuencia.pdf	14/06/2016 16:22:16	Karina Ayumi Martins Utida	Aceito
Outros	autorizapesquisa.pdf	14/06/2016 16:21:42	Karina Ayumi Martins Utida	Aceito

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



Continuação do Parecer: 1.672.118

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	09/06/2016 16:03:38	Karina Ayumi Martins Utida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_Karina.docx	09/06/2016 16:02:55	Karina Ayumi Martins Utida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 10 de Agosto de 2016

Assinado por:
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS
 (Coordenador)