

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**DETERMINANTES E CONSEQUÊNCIAS DO EXCESSO VENTILATÓRIO
DURANTE O EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR
INTERSTICIAL FIBROSANTE**

Franciele Plachi

Porto Alegre

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**DETERMINANTES E CONSEQUÊNCIAS DO EXCESSO VENTILATÓRIO
DURANTE O EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA PULMONAR
INTERSTICIAL FIBROSANTE**

Franciele Plachi

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Plachi, Franciele
Determinantes e consequências do excesso
ventilatório durante o exercício em indivíduos com
doença pulmonar intersticial fibrosante / Franciele
Plachi. -- 2022.
138 f.
Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2022.

1. Doença pulmonar intersticial. 2. Exercício. 3.
Trocias gasosas. 4. Função pulmonar. I. Berton, Danilo
Cortozi, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que me ensinaram a perseverar
e não mediram esforços para que eu
alcançasse meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton* por me orientar nessa nobre função da pesquisa de produzir conhecimento. Agradeço sua dedicação e generosidade em ensinar, incentivar e dividir seu conhecimento e sua sabedoria. É um privilégio ter a oportunidade de aprender com alguém capaz de inspirar e fomentar um diálogo de saberes; de ser não somente referência, mas também exemplo.

Ao *Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas* e ao *Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* por fornecerem estrutura física e intelectual e me oportunizarem conviver com profissionais de excelência.

Às agências de fomento *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* e *Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* pelo apoio à ciência e auxílio financeiro sem os quais não seria possível desenvolver esta pesquisa.

Aos *Funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* pela acolhida e auxílio nas rotinas diárias.

Aos colegas e amigos *Nathalia B. S. Mendes, Lisia da Cunha Sé, Ricardo Gass* e *Talmir Nolasco* pela generosidade, aprendizado e valiosas contribuições que ajudaram a construir o caminho desta tese.

Aos meus bolsistas de iniciação científica, *Kimberli Dantas Käfer* e *Igor Dossin Cézar*, pelo valioso e incansável auxílio ao longo desses anos.

Às amigas *Rita da Rosa* e *Carine Lumi* pelo carinho, apoio, substituições em plantões, momentos de escuta e palavras gentis.

Aos meus pais e irmão, *Flávio, Izabel* e *Murilo*, pelo amor, dedicação e apoio incondicionais, pela presença mesmo na ausência. Carrego muito de vocês em mim e isso me fez chegar até aqui.

Ao meu marido, *Thiago Fernandes Caldas*, pelo prazer de compartilhar a vida, pelo amor, incentivo e companheirismo constantes. Obrigada por compreender os momentos de ausência e dividir comigo minhas alegrias e frustrações. Sem o seu apoio o caminho até aqui teria sido muito mais árduo.

“Não existe nada mais fatal para o pensamento
que o ensino das respostas certas.”

Rubem Alves

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	9
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
RESUMO.....	15
ABSTRACT	17
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Doença Pulmonar Intersticial fibrosante crônica.....	19
2.2 Mecanismos comuns e distintos da fibrose pulmonar intersticial	21
2.3 Classificação e Características Clínicas, Radiológicas e Histopatológicas ..	24
2.4 Função Pulmonar na Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Crônica.....	27
2.5 Teste de Exercício Cardiopulmonar.....	29
2.5.1 Fisiologia do Exercício.....	33
2.6 Fisiopatologia e Intolerância ao Exercício na DPI fibrosante crônica	34
2.6.1 Respostas Cardiovasculares e Intolerância ao Exercício	35
2.6.2 O papel da musculatura esquelética na intolerância ao exercício	37
2.6.3 Resposta Ventilatória e Intolerância ao exercício	40
2.6.3.1 Mecânica ventilatória	40
2.6.3.2 Trocas gasosas	43
2.6.3.3 Excesso ventilatório durante o exercício	45
3 JUSTIFICATIVA.....	51
4 OBJETIVOS	52
4.1 Objetivo geral	52
4.2 Objetivos específicos.....	52
5 METODOLOGIA.....	53
5.1 Delineamento do Estudo	53
5.2 Seleção da Amostra	53
5.3 Procedimentos.....	54
5.3.1 Testes de função pulmonar	54
5.3.2 Teste de exercício cardiopulmonar.....	54
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	57
7 ARTIGO.....	74
8 CONCLUSÕES.....	97
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
10 ANEXOS.....	99

10.1	ANEXO I: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	99
10.2	ANEXO II: Escala de Borg modificada.....	103
10.3	ANEXO III: Escala de dispneia modificada <i>Medical Research Council</i>	104
11	APÊNDICES.....	105
11.1	APÊNDICE I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	105
11.2	APÊNDICE II: Ficha de coleta de dados	108
11.3	APÊNDICE III: Artigos publicados	109
11.3.1	Artigo 1	109
11.3.2	Artigo 2	124
11.4	APÊNDICE IV: Resumos apresentados em congressos	133
11.4.1	Resumo apresentado no 2020 ERS International Congress	133
11.4.2	Resumo apresentado no 2020 ERS International Congress	135
11.4.3	Resumo apresentado no 2022 ERS International Congress	137

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- AFOP** – Pneumonia aguda fibrinosa e organizante
- APC** – Célula apresentadora de antígeno
- BR-DPI** – Doença pulmonar intersticial relacionada à bronquiolite respiratória
- BTPS** – Temperatura corporal, pressão ambiente, saturada com vapor d'água
- CI** – Capacidade inspiratória
- CO₂** – Dióxido de carbono
- CPT** – Capacidade pulmonar total
- CRF** – Capacidade residual funcional
- CV** – Capacidade vital
- DC** – Débito cardíaco
- DLco** – Capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono
- DPI** – Doença pulmonar intersticial
- EEV** – Excesso ventilatório ao exercício
- EMT** – Transição epitelial mesenquimal
- FC** – Frequência cardíaca
- FEPP** – Fibroelastose pleuroparenquimatosa
- FPI** – Fibrose pulmonar idiopática
- FR** – Frequência respiratória
- HCL** – Histiocitose de células de Langerhans
- IL** – Interleucinas
- IMC** – Índice de massa corporal
- LAM** – Linfangioleiomiomatose
- Msis** – Membros inferiores
- O₂** – Oxigênio
- PaCO₂** – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
- PAO₂** – Pressão alveolar de oxigênio
- PaO₂** – Pressão parcial arterial de oxigênio
- P(A-a)O₂** – Diferença alvéolo-arterial de oxigênio
- PAP** – Proteínose alveolar pulmonar
- PAPm** – Pressão média da artéria pulmonar
- Pc** – Pressão capilar
- PCR** – Ponto de compensação respiratória

PETCO₂ – Pressão parcial expirada de dióxido de carbono

PH – Pneumonite de hipersensibilidade

pH – Potencial hidrogeniônico

PIA – Pneumonia intersticial aguda

PID – Pneumonia intersticial descamativa

PII – Pneumonia intersticial idiopática

PIL – Pneumonia intersticial linfocítica

PINE – Pneumonia intersticial não-específica

PIU – Pneumonia intersticial usual

POC – Pneumonia em organização criptogênica

RVP – Resistência vascular pulmonar

SpO₂ – Saturação periférica da oxiemoglobina

STDP – Temperatura e pressão seca padrão

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

TECP – Teste de exercício cardiopulmonar

TGF – Fator de crescimento transformador

TNF - Fator de necrose tumoral

VA – Ventilação alveolar

VCO₂ – Liberação de dióxido de carbono

VD – Espaço morto fisiológico

VE – Volume minuto expirado

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VE/VCO₂ – Equivalente ventilatório para dióxido de carbono

VO₂ – Consumo de oxigênio

VPEF – Volume pulmonar expiratório final

VPIF – Volume pulmonar inspiratório final

V/Q – Relação ventilação-perfusão

VR – Volume residual

VRI – Volume de reserva inspiratório

VS – Volume sistólico

VT – Volume corrente

LISTA DE QUADROS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1. Padrões morfológicos da DPI fibrosante crônica	26
Quadro 2. Padrão de resposta ao exercício em carga submáximo e no pico do exercício em pacientes com DPI fibrosante crônica em comparação a indivíduos saudáveis.....	31

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Clinical and physiological characteristics of included participants. 90

Table 2. Physiologic and sensory responses at peak exercise. 92

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Resposta fisiológica à injúria tecidual	22
Figura 2. Mecanismos distintos e comuns da fibrose pulmonar sustentada	23
Figura 3. Classificação das doenças pulmonares intersticiais	24
Figura 4. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes	27
Figura 5. Mecanismos de intolerância ao exercício no paciente com DPI fibrosante crônica	35
Figura 6. Fatores relacionados à disfunção muscular esquelética no paciente com doença pulmonar intersticial.	39
Figura 7. Representação dos volumes pulmonares operantes durante o exercício em indivíduos saudáveis.....	41
Figura 8. Resposta ventilatória ao exercício na DPI (círculo preto) e no indivíduo saudável (círculo branco).....	42
Figura 9. Parâmetros selecionados de trocas gasosas durante o exercício incremental em indivíduos saudáveis.....	44
Figura 10. Variáveis relacionadas ao excesso ventilatório durante exercício incremental e seu comportamento em indivíduos saudáveis.....	46
Figura 11. Respostas teóricas de padrão ventilatório e troca gasosa na presença de excesso ventilatório durante exercício incremental	48
Figura 12. Protocolo de teste de exercício cardiopulmonar.	54
Figura 13. Protocolo de teste de exercício cardiopulmonar com coleta de sangue capilar arterializado.....	56

ARTIGO

Figure 1. Relationship between resting parameters and excessive exercise ventilation (ventilation/carbon dioxide output slope ≥ 36 L/L) in patients with chronic fibrosing ILD (n=28).	94
---	----

Figure 2. Ventilatory responses to exercise in chronic fibrosing ILD patients with (n=13) and without (n=15) excessive exercise ventilation compared to healthy controls (n=13). 95

Figure 3. Gas exchange responses to exercise contrasting chronic fibrosing ILD patients with (n=6) and without (n=10) excessive exercise ventilation with available ear lobe blood sampling from rest to peak exercise. 96

RESUMO

INTRODUÇÃO: O excesso ventilatório ao exercício (EEV) tem assumido papel de destaque na avaliação funcional e prognóstica de pacientes com doenças cardiopulmonares. Até o momento, as consequências em termos de mecânica ventilatória e as causas do EEV foram pouco exploradas em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) fibrosante crônica. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os potenciais fundamentos e as consequências qualitativas (mecânica ventilatória) de uma resposta ventilatória quantitativa (equivalente ventilatório para dióxido de carbono – $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) elevada durante o exercício em indivíduos com DPI fibrosante crônica. **MÉTODOS:** Vinte e oito pacientes com DPI fibrosante crônica e 13 indivíduos controles pareados por idade, sexo e índice de massa corporal foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar incremental (incrementos a cada 1-3 minutos) máximo limitado por sintomas com medidas seriadas de capacidade inspiratória. Amostras de sangue arterial ou capilar arterializado (c) foram obtidas de todos os pacientes durante o repouso. Em um subgrupo de pacientes (n=16) amostras de sangue capilar arterializado foram obtidas durante o exercício. O EEV foi definido como $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 slope \geq 36L/L$. **RESULTADOS:** 13/28 pacientes (46,4%) apresentaram EEV. Os pacientes (62,2±9,9 anos, 42,8% homens) apresentaram função pulmonar em repouso e capacidade de exercício igualmente menores em comparação aos controles (66,8±8,8 anos, 61,5% homens), enquanto a escala de dispneia modificada *Medical Research Council* foi maior naqueles com *versus* sem EEV (3 [2–3] vs 2 [1–2]; P=0,046). Os pacientes com EEV apresentaram maior frequência respiratória, menor volume de reserva inspiratório e menores valores de saturação periférica de oxigênio durante todo o exercício (P<0,05 para todas as comparações) quando comparado aos sem EEV. A relação espaço morto (VD)/volume corrente (VT) foi similarmente elevada ao repouso entre os pacientes, mas somente no grupo com EEV não reduziu significativamente durante o exercício (0,50±0,15 vs 0,39±0,11; P=0,006). A $PcCO_2$ em repouso foi menor no grupo com EEV (35±3 vs 38±6 mmHg; P=0,09), no entanto, essa diferença não se manteve durante o exercício. **CONCLUSÃO:** A incapacidade de reduzir o espaço morto ventilado (VD/VT) e a hipoxemia progressiva durante o exercício estão associadas ao EEV em pacientes com DPI fibrosante crônica levando à piora da mecânica ventilatória.

Palavras-chave: Doença pulmonar intersticial; Teste de exercício; Hiperventilação; Exames de função pulmonar; Troca gasosa pulmonar.

ABSTRACT

BACKGROUND: Excessive exercise ventilation (EEV) has assumed a prominent role in the functional and prognostic assessment of patients with diverse cardiopulmonary diseases. The ventilatory mechanical consequences and causes of EEV in patients with chronic fibrosing interstitial lung disease (fILD) were less extensively explored. Accordingly, we aimed to assess the potential underpinning(s) of EEV and the qualitative consequences (ventilatory mechanics) of a high quantitative (ventilation/carbon dioxide output – \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}) ventilatory response to exercise in subjects with fILD. **METHODS:** Twenty-eight patients with fILD and 13 controls matched for age, gender, and body mass index performed a symptom-limited incremental (1-3 min steps) cycling cardiopulmonary exercise test with serial measurements of inspiratory capacity. Resting radial artery or ear lobe capillary (c) blood samples were obtained from all patients. A subset of patients (n=16) collected capillary samples during exercise. EEV was defined as exertional \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope ≥ 36 L/L. **RESULTS:** 13/28 patients (46.4 %) presented EEV. While patients (62.2 \pm 9.9 yrs, 42.8% males) showed similarly lower resting pulmonary function and exercise capacity compared to controls (66.8 \pm 8.8 yrs, 61.5% males), modified Medical Research Council dyspnea scale was higher in those with versus without EEV (3 [2–3] vs 2 [1–2]; P=0.046). Higher breathing frequency, lower inspiratory reserve volume, and lower SpO₂ were observed during exercise in the former group (all P<0.05). Dead space (V_D)/tidal volume (V_T) ratio was similar at rest but V_D/V_T failed to decrease (0.50 \pm 0.15 vs 0.39 \pm 0.11; P=0.006) in patients with EEV. Meanwhile, resting P_cCO₂ was lower in this group (35 \pm 3 vs 38 \pm 6 mmHg; P=0.09) but similar thereafter during exercise. **CONCLUSIONS:** Incapacity to reduce V_D/V_T ratio and progressive hypoxemia during exercise underpin excessive ventilation with consequential worse ventilatory mechanics in patients with fILD.

Keywords: Interstitial Lung Diseases; Exercise Test; Hyperventilation; Respiratory Function Tests; Pulmonary Gas Exchange

1 INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas apresentam em comum inflamação e fibrose pulmonar sustentada com redução dos volumes pulmonares e da eficiência das trocas gasosas. Costumam ser classificadas em virtude de similaridades na apresentação clínica, radiológica e fisiopatológica¹⁻³. Apesar de substanciais avanços na classificação, diagnóstico e tratamento de algumas formas específicas de DPI, dispneia crônica e intolerância ao exercício continuam a representar sintomas frequentes e debilitantes nesse grupo de pacientes⁴⁻¹⁰.

O excesso ventilatório em resposta ao aumento da demanda metabólica durante o exercício (*excess exercise ventilation* – EEV) é um mecanismo fisiopatológico crítico relacionado à intolerância ao exercício com implicações clínicas e prognósticas relevantes em pacientes com insuficiência cardíaca¹¹, hipertensão arterial pulmonar¹² e doença pulmonar obstrutiva crônica^{13,14}.

Um crescente número de estudos tem documentado a presença de EEV na fibrose pulmonar idiopática¹⁵⁻¹⁸, a mais frequente e estudada das DPIs. Apesar de ser uma característica indiscutivelmente presente ao menos em parte dos pacientes com DPI fibrosante crônica, as bases fisiopatológicas do EEV e suas implicações clínicas ainda não são completamente compreendidas. Dessa forma, o presente estudo se propôs a avaliar os potenciais mecanismos relacionados ao EEV e suas consequências em termos de mecânica ventilatória e tolerância ao exercício em pacientes com DPI fibrosante crônica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Pulmonar Intersticial fibrosante crônica

As DPIs constituem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações do parênquima pulmonar com graus variados de inflamação e fibrose pulmonar sustentada, redução dos volumes pulmonares e da eficiência das trocas gasosas. São consideradas condições raras, debilitantes e com alta morbimortalidade^{1,19,20}. Costumam ser agrupadas de acordo com similaridades na apresentação clínica, radiológica e fisiopatológica e podem ser subdivididas de acordo com sua causa (conhecida ou idiopática), curso da doença (progressiva ou não progressiva) ou ainda de acordo com sua apresentação (fibrosante ou não-fibrosante)^{3,5,6}.

Dadas suas similaridades clínicas e mecanismos patogênicos comuns que conduzem à fibrose sustentada, a fibrose pulmonar idiopática, pneumonias intersticiais idiopáticas fibrosantes e pneumonite de hipersensibilidade crônica formam um subgrupo denominado DPI fibrosante crônica^{3,6,21}. A sobreposição de características semelhantes entre as diferentes etiologias de DPI vem provocando uma tendência de agrupamento das mesmas pelo entendimento de que existe uma possibilidade potencial de via de tratamento comum^{7-9,21,22}. Recentemente, três estudos⁷⁻⁹ avaliaram o efeito de medicamentos antifibróticos no tratamento de DPIs com perfil fibrótico progressivo demonstrando que a terapia antifibrótica é potencialmente eficaz em reduzir a progressão da doença e que o agrupamento de pacientes de acordo com o perfil da doença é uma estratégia de tratamento viável e promissora.

Com o progresso considerável em termos de tratamento e diagnóstico das DPIs e o envelhecimento da população observa-se um aumento expressivo no número de indivíduos convivendo com a doença²³⁻²⁹. Apesar dos avanços, as DPIs ainda apresentam um alto nível de morbimortalidade sendo a terceira causa mais comum de óbito entre as doenças pulmonares não-infecciosas³⁰⁻³². As formas mais prevalentes de DPI são a fibrose pulmonar idiopática (FPI), sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade (PH) e DPIs relacionadas a doenças do tecido conjuntivo. A prevalência dos diferentes subtipos de DPI apresenta grande variabilidade ao redor do mundo (6,3 a 97/100.000 habitantes), o que pode ser explicado tanto pelo impacto

significativo que fatores como idade, hábito tabágico e exposições ambientais tem na epidemiologia da doença quanto pela dificuldade diagnóstica e de acesso a serviços especializados em algumas regiões^{24,27-29,33,34}.

Países em desenvolvimento apresentam uma escassez substancial de dados epidemiológicos sobre as DPLs. Na América Latina, o Registro Latino-Americano de Fibrose Pulmonar Idiopática³⁵ tem o potencial de convergir esforços e recursos para preencher essa lacuna de conhecimento. Criado em 2017, consiste em um registro colaborativo internacional entre centros de referência em DPI sediados em 14 países Latino-Americanos que tem como objetivo determinar características demográficas, clínicas, funcionais e radiológicas de pacientes com FPI e suas variações ao longo do curso da doença. Até o presente momento foram incluídos 761 pacientes, a proporção de pacientes com DPI (número de pacientes com diagnóstico de DPI relativo ao total da população do país) incluídos varia entre 0,1% (Venezuela) e 30,5% (Argentina). Segundo os autores, a baixa frequência de pacientes em alguns países e a grande variabilidade de casos por número de habitantes não se deve à prevalência real da doença e sim à baixa adesão e/ou atrasos na inclusão de pacientes no estudo. Eles esclarecem que o Registro Latino-Americano de Fibrose Pulmonar Idiopática é um estudo observacional de vida real sem a pretensão de determinar a prevalência da doença na América Latina.

No Brasil, ainda há poucos estudos disponíveis acerca da epidemiologia das DPLs. Recentemente, um registro multicêntrico de doenças pulmonares intersticiais³⁶ avaliou a frequência dos diferentes subtipos de DPLs atendidos em cinco centros brasileiros. Entre os 1.015 pacientes incluídos, as causas mais comuns encontradas foram as DPLs relacionadas a doenças do tecido conjuntivo (24%) e PH (24%) seguidas por FPI (10%) como a terceira causa mais frequente. Apesar da frequência relativamente baixa de FPI no Brasil³⁶ quando comparado a outros países³⁷, um estudo³⁸ de abrangência nacional demonstrou uma elevação progressiva na incidência (0,26/100.000 pessoas-ano em 1996 para 0,48/100.000 pessoas-ano em 2010) e mortalidade (0,24/100.000 habitantes em 1979 para 1,10/100.000 habitantes em 2014) sugerindo que a FPI no Brasil segue a mesma tendência mundial.

Cabe ressaltar que os dados disponíveis até o momento ainda são insuficientes para refletir o panorama epidemiológico das DPLs no Brasil. Estudos com metodologias mais robustas serão necessários para assegurar informações precisas sobre prevalência, incidência, mortalidade e história natural das DPLs no país.

2.2 Mecanismos comuns e distintos da fibrose pulmonar intersticial

As DPIs fibrosantes crônicas são caracterizadas por diferentes graus de inflamação e fibrose com redução dos volumes pulmonares e da eficiência das trocas gasosas. Podem ter etiologia desconhecida, estar relacionadas a doenças subjacentes ou a exposições ambientais responsáveis por ocasionar injúria ao epitélio alveolar e/ou endotélio vascular e resposta cicatricial acentuada^{1,39,40}.

A resposta fisiológica à injúria tecidual consiste na ativação de uma sequência coordenada de eventos celulares, moleculares e bioquímicos que visam recuperar a estrutura tecidual normal. Resumidamente, após a injúria tecidual dá-se início à cascata de coagulação e ativação plaquetária para formação de coágulo sanguíneo e consequente hemostasia. Células inflamatórias são recrutadas para o local da lesão liberando espécies reativas de oxigênio, citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento celular que amplificam a resposta inflamatória e promovem o recrutamento e a proliferação de fibroblastos. Fibrócitos da medula óssea, fibroblastos residentes e fibroblastos oriundos de células epiteliais via processo de transição epitélio-mesenquimal são ativados transformando-se em miofibroblastos responsáveis por secretar componentes da matriz extracelular. Células endoteliais migram e se proliferam resultando na formação de capilares (angiogênese), essenciais para garantir o suprimento de oxigênio (O₂) e nutrientes para o tecido em formação. Na fase final do processo de cicatrização, miofibroblastos ativados promovem a contração da ferida aproximando suas bordas, com a lise da matriz antiga e deposição organizada de colágeno ao longo das linhas de tensão, ocorre a reorganização da nova matriz levando à regeneração tecidual e restauração dos vasos sanguíneos (**Figura 1**)^{39,41}.

Nas DPIs, tanto a ativação patológica das respostas de reparo tecidual quanto o comprometimento da finalização desse processo podem estar envolvidos na desregulação e cronicidade do mecanismo de reparo. A fase inicial de reparo tecidual é composta por mecanismos distintos de ativação que vão variar com os diferentes subtipos de DPI, natureza e local da injúria. Esses diversos gatilhos específicos desencadeiam respostas inflamatórias e fibróticas exageradas ocasionando aumento da infiltração de células inflamatórias, remodelamento do tecido fibrótico e deposição

excessiva de fibroblastos, miofibroblastos e matriz extracelular persistindo como um processo crônico e descontrolado^{39,42,43}.

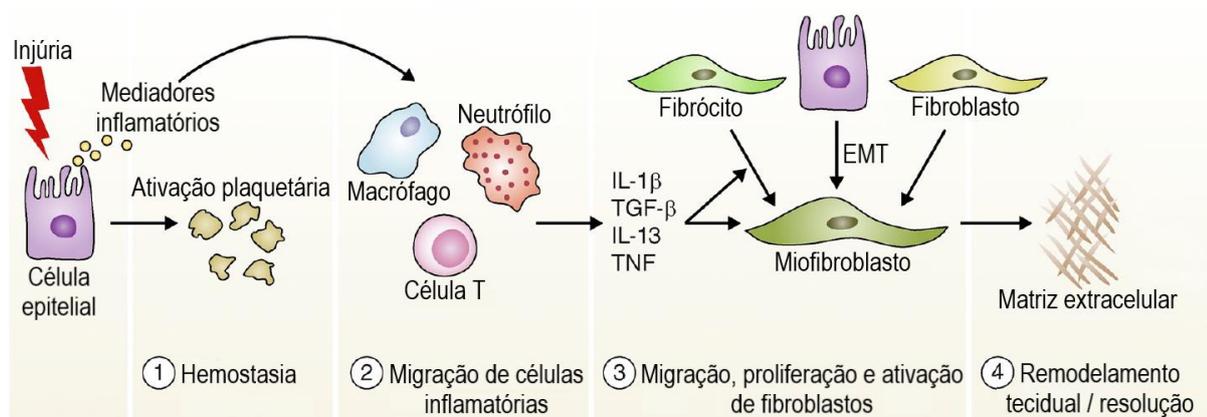


Figura 1. Resposta fisiológica à injúria tecidual. Adaptado de Wynn, *et al.*, 2011⁴¹.

Abreviaturas: IL = interleucinas; TGF = fator de crescimento transformador; TNF = fator de necrose tumoral; EMT = transição epitelial mesenquimal.

Os mecanismos envolvidos na cronicidade das respostas de reparo tecidual ainda não são inteiramente compreendidos. Sabe-se que o meio pró-fibrótico crônico observado nas DPIs induz modificações fenotípicas nos miofibroblastos consolidando seu status ativado e tornando-os parcialmente independentes da estimulação externa. Essas alterações geram um ciclo vicioso de amplificação promovendo a ativação autossustentável de miofibroblastos e impulsionando a remodelação tecidual progressiva que por sua vez promove aumento da rigidez tecidual com prejuízo da difusão de nutrientes e O₂ e, conseqüentemente, mais lesão celular e ativação de miofibroblastos (**Figura 2**). Diferente da fase inicial de reparo tecidual onde as respostas podem variar de acordo com o tipo e local da injúria, na fase tardia esses mecanismos de fibrose e remodelamento tecidual são predominantemente compartilhados entre os diferentes subtipos de DPIs^{39,42,43}.

O espessamento do tecido intersticial, paredes alveolares e endotélio vascular causados pelas alterações anteriormente descritas têm como consequência retração do parênquima pulmonar e perda de unidades alvéolo-capilares dificultando assim as trocas gasosas^{39,44,45}.

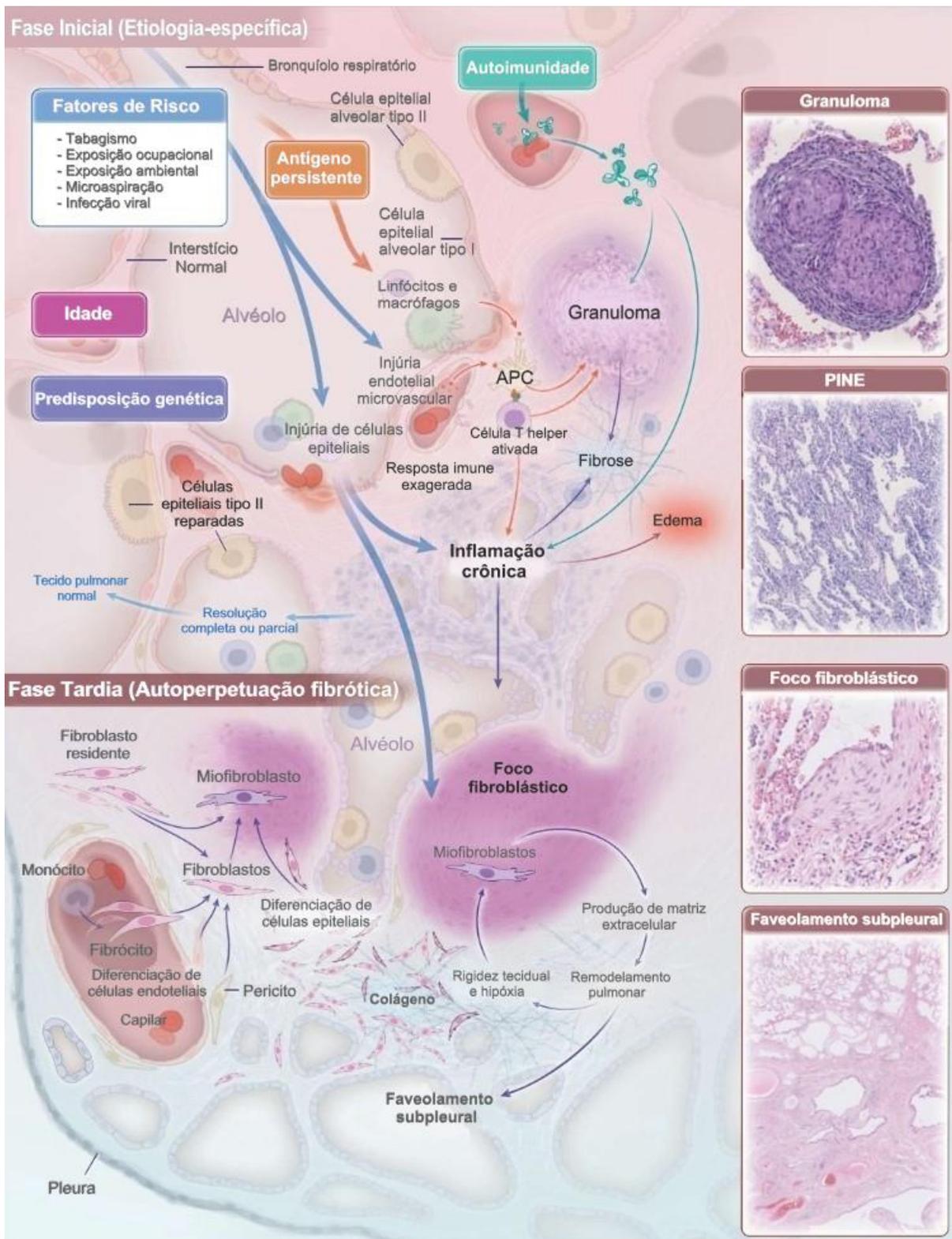


Figura 2. Mecanismos distintos e comuns da fibrose pulmonar sustentada. Adaptado de Wijsenbeek *et al.*, 2020³⁹.

Abreviaturas: APC = célula apresentadora de antígeno; PINE = pneumonia intersticial não específica.

2.3 Classificação e Características Clínicas, Radiológicas e Histopatológicas

Apesar dos substanciais avanços no entendimento do comportamento clínico, mecanismos patogênicos, diagnóstico e tratamento das DPIs observados nas últimas décadas, classificar e estabelecer um diagnóstico específico pode ser desafiador. Segundo as atuais diretrizes^{3-6,46}, o diagnóstico das DPIs é um processo dinâmico que deve ser realizado de forma conjunta por uma equipe multidisciplinar. O consenso diagnóstico elaborado por pneumologista, radiologista e patologista integrando os dados clínicos, radiológicos e histopatológicos é capaz de aumentar a precisão diagnóstica, algo fundamental considerando as diferentes implicações terapêuticas e prognósticas relativas a cada subtipo da doença⁴⁷⁻⁵⁴.

As DPIs costumam ser classificadas e agrupadas de acordo com similaridades na apresentação clínica, radiológica e histopatológica em quatro grandes grupos: desordens de causa conhecida, doenças granulomatosas, pneumonias intersticiais idiopáticas e outras formas de DPI (**Figura 3**)^{3-6,39,40}.

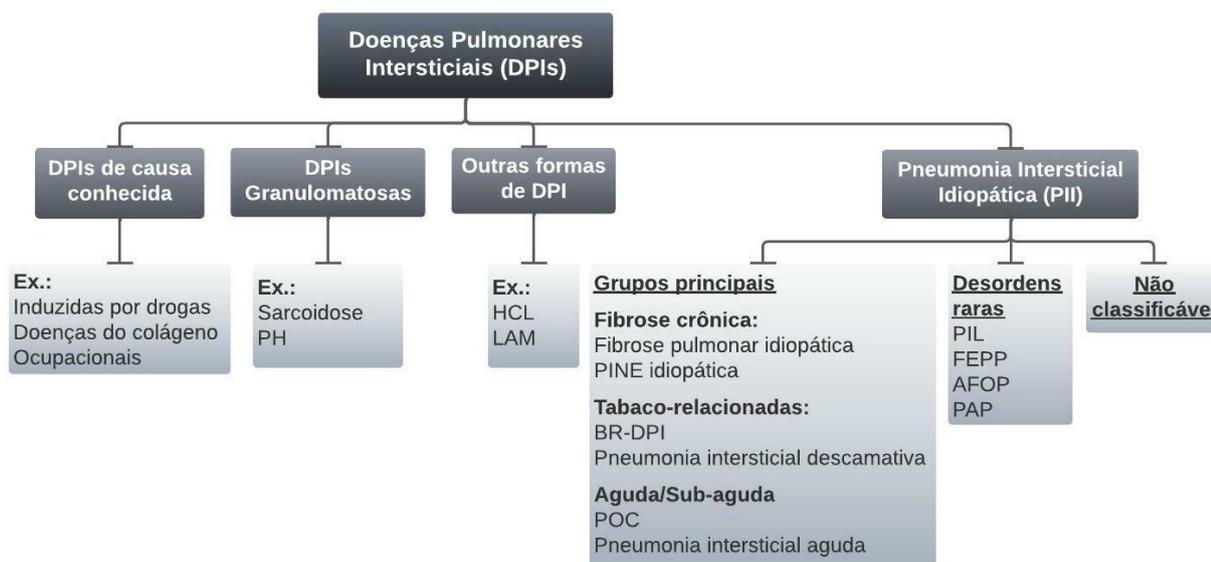


Figura 3. Classificação das doenças pulmonares intersticiais. Adaptado de Travis *et al.*, 2013³ e American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2002⁴⁶.

Abreviaturas: AFOP = pneumonia aguda fibrinosa e organizante; BR-DPI = DPI relacionada à bronquiolite respiratória; FEPP = fibroelastose pleuroparenquimatosa; HCL = histiocitose pulmonar de células de Langerhans; LAM = linfangioleiomiomatose; PAP = proteinose alveolar pulmonar; PH = pneumonite de hipersensibilidade; PIL = pneumonia intersticial linfocítica; PINE = pneumonia intersticial não-específica; POC = pneumonia em organização criptogênica.

A avaliação do paciente com DPI fibrosante crônica consiste em investigação da história clínica com uma minuciosa busca por exposições, exame físico direcionado à identificar manifestações sistêmicas e/ou extrapulmonares (artralgias, doença de Raynaud, sintomas gastrointestinais, entre outros), tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR), exames laboratoriais e de função pulmonar e, quando indicado, broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar com análise histopatológica³⁻⁶.

Os principais sintomas relacionados às DPIs fibrosantes crônicas são dispneia progressiva, tosse não-produtiva e intolerância ao exercício. Ao exame físico, os achados mais comuns são hipoxemia no repouso/exercício, hipocratismo digital e crepitanes inspiratórios em terços pulmonares inferiores na ausculta pulmonar. Cabe salientar que a apresentação clínica da doença pode variar de acordo com a etiologia e gravidade da mesma.

Alterações em exames de imagem de tórax são comumente os primeiros achados em pacientes com DPI, sendo a TCAR parte fundamental do diagnóstico diferencial. O padrão e a distribuição dos achados radiológicos são bastante variáveis. Os achados mais usuais e significativos observados nas DPIs são opacidades reticulares, opacidades em vidro fosco, bronquiectasias de tração, faveolamento e, frequentemente, redução dos volumes pulmonares^{3,5,6,55}.

Os padrões morfológicos encontrados na TCAR de pacientes com DPI podem ser estratificados em quatro categorias principais de acordo com sua apresentação: pneumonia intersticial usual (PIU), PIU provável, indeterminado para PIU e alternativo à PIU (**Quadro 1**)⁴. Apesar de outros padrões radiológicos poderem estar presentes nas DPIs fibrosante crônicas, a determinação da probabilidade de padrão PIU na TCAR é quem ocupa o papel diagnóstico central^{4,55}.

Nos casos onde o diagnóstico diferencial por meio de história clínica, exame físico, exames laboratoriais, de função pulmonar e de imagem é inconclusivo, a biópsia pulmonar pode ser um recurso importante para o diagnóstico definitivo. Por se tratar de um procedimento invasivo associado a consideráveis taxas de complicação e mortalidade a depender do método empregado (biópsia pulmonar transbrônquica, biópsia pulmonar cirúrgica por toracotomia/videotoracoscopia ou criobiópsia pulmonar transbrônquica), gravidade da doença e idade do paciente, a biópsia pulmonar deve ser reservada aos casos cujo manejo e tratamento possam ser modificados dependendo do resultado histopatológico^{4-6,56-59}.

Quadro 1. Padrões morfológicos da DPI

PIU	Presença de faveolamento com ou sem bronquiolectasias ou bronquiectasias de tração apresentando distribuição predominantemente subpleural e basal (Figura 4, painel A).
PIU provável	Presença de opacidades reticulares com bronquiolectasias ou bronquiectasias de tração apresentando distribuição subpleural e predominantemente basal sem a presença de faveolamento (Figura 4, painel B).
Indeterminado para PIU	Presença de opacidades reticulares sutis, pode haver opacidades em vidro fosco subpleural limitada. Estudos tomográficos com características de fibrose subpleural e basal que não preenchem os critérios para padrão PIU ou PIU provável e sem características suficientemente típicas para a sugestão de diagnóstico (Figura 4, painel C).
Diagnóstico alternativo	Presença de achados atípicos para padrão PIU: consolidações, padrão em vidro fosco extenso, atenuação em mosaico bem definida, nódulos ou cistos (Figura 4, painel D); Distribuição atípica para padrão PIU: doença predominante em campos pulmonares médios/superiores, envolvimento peribroncovascular importante; Presença de outras alterações: placas pleurais, derrame pleural, espessamento pleural, dilatação esofágica e linfonodomegalias extensas.

Adaptado de Raghu *et al.*, 2018⁴.

Abreviaturas: PIU = pneumonia intersticial usual.

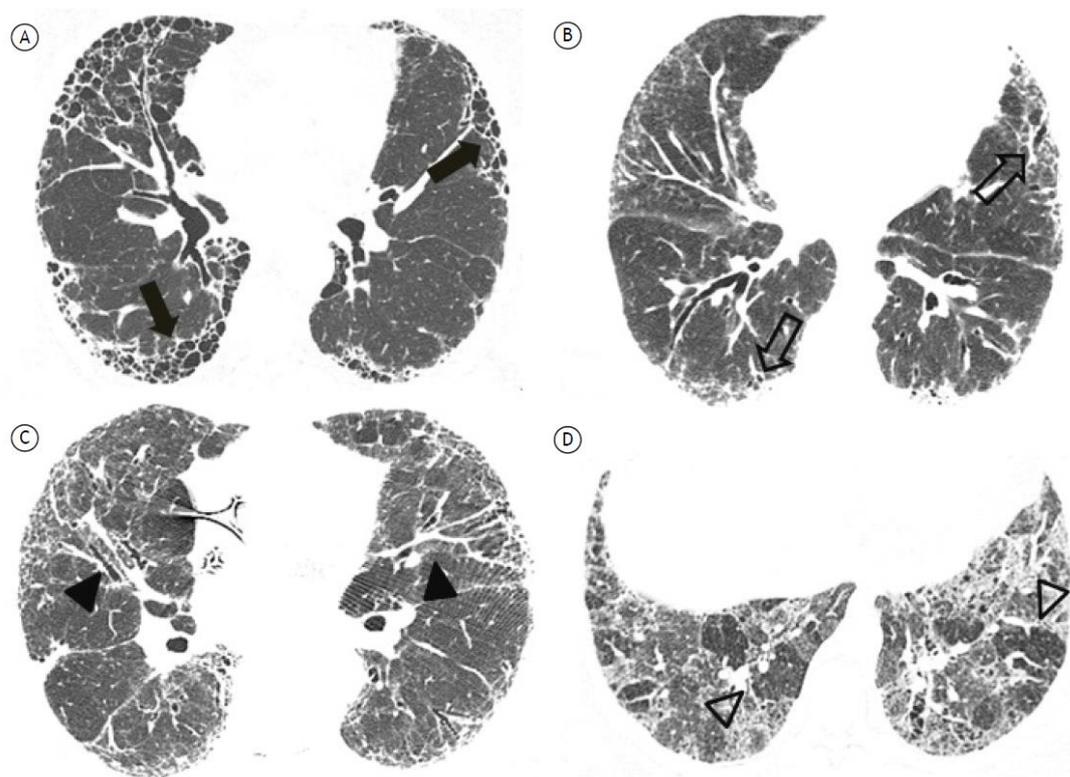


Figura 4. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes. Em A, padrão PIU, com extenso faveolamento (setas) e distribuição periférica e basal. Em B, padrão PIU provável, com opacidades reticulares periféricas e bronquiolectasias de tração (setas abertas), sem faveolamento. Em C, padrão PIU indeterminado, evidenciando distribuição axial heterogênea com extensão central do acometimento (cabeças de seta) e focos em vidro fosco, além de opacidades reticulares. Em D, padrão sugestivo de diagnóstico alternativo a PIU, sugerido pela sobreposição de extensas áreas em vidro fosco e perfusão em mosaico (cabeças de seta abertas). Torres *et al.*, 2021⁵⁵.

2.4 Função Pulmonar na Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Crônica

A DPI fibrosante crônica apresenta um padrão funcional classicamente restritivo com troca gasosa prejudicada e mecânica ventilatória alterada. O padrão restritivo é definido como uma redução da capacidade pulmonar total (CPT) abaixo do quinto percentil associado a uma relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e capacidade vital (CV) normal ou aumentada⁶⁰. Essas variáveis podem ser obtidas por meio dos testes de função pulmonar, exames de fácil medição,

alta reprodutibilidade e relativa disponibilidade sendo ferramentas essenciais para determinar o grau de limitação ventilatória, avaliar resposta terapêutica, monitorar a progressão da doença e determinar seu prognóstico^{2,7,39,60-63}.

O curso clínico das DPIs fibrosantes crônicas pode ser bastante variável mesmo entre os pacientes com o mesmo subtipo de doença representando um desafio considerável no que diz respeito à estimativa de progressão e prognóstico³⁷. Os exames de função pulmonar desempenham um papel importante na monitorização da doença fornecendo, por meio de medidas seriadas de função pulmonar ao longo do tempo, informações imprescindíveis para acompanhar de forma sistemática as variações da CV forçada e capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono (DLCO), principais variáveis de função pulmonar atualmente descritas como preditoras de mortalidade e progressão da doença tanto para pacientes com FPI quanto para os com DPI não-FPI^{6-9,62,64-66}.

O padrão restritivo observado nas DPIs fibrosantes crônicas é resultante do aumento no recolhimento elástico e redução das complacências pulmonares estática e dinâmica ocasionados pelas alterações estruturais observadas no interstício pulmonar⁶⁷⁻⁶⁹. Essa redução pode ocorrer de forma desproporcional como observado nas medidas de CV e CPT, onde a primeira costuma estar mais reduzida que a segunda. Isso se deve ao fato de o volume residual (VR) estar preservado na maioria desses pacientes, resultando em valores de CPT menos reduzidos^{60,70,71}.

A patência das grandes vias aéreas em pacientes com DPI fibrosante crônica costuma estar preservada ou maior que o normal. As alterações do parênquima pulmonar provocam maior força de tração externa nas paredes das vias aéreas gerando fluxos aéreos normais ou acima do normal para dado volume pulmonar. Em alguns subtipos de DPI onde há envolvimento brônquico como em pacientes com sarcoidose ou acometimento de pequenas vias aéreas como em pacientes com PH, os fluxos pulmonares podem estar reduzidos observando-se menores valores de VEF₁ e fluxos expiratórios forçados médios, respectivamente. Nestes pacientes, o VR pode apresentar valores normais ou aumentados levando a uma relação VR/CPT maior que o normal^{2,5,71}.

A troca gasosa prejudicada é uma característica marcante nas DPIs fibrosantes crônicas estando normalmente reduzida de forma mais acentuada que os volumes pulmonares. Isso torna o exame de DLCO, um dos testes mais sensíveis de função pulmonar para essa população. A troca gasosa é dependente de diversos fatores

refletindo de forma global as propriedades da membrana alvéolo-capilar. Ela pode ser afetada por alterações na estrutura da membrana alvéolo-capilar, na superfície disponível para troca gasosa, no volume de sangue capilar e/ou na concentração de hemoglobina^{44,45,71,72}.

Na DPI fibrosante crônica, todos esses fatores estão potencialmente presentes. O espessamento da membrana alvéolo-capilar (efeito combinado de destruição, espessamento e infiltração da membrana) associado à redução do volume sanguíneo nos capilares pulmonares (ocasionado pela destruição, obstrução e/ou compressão dos capilares pulmonares) alteram a estrutura da membrana alvéolo-capilar e reduzem a superfície disponível para a troca gasosa afetando negativamente a capacidade de difusão pulmonar. Com a troca gasosa prejudicada, esses pacientes costumam apresentar hipoxemia ao repouso ou desenvolvida pelo o exercício, sendo a primeira mais comumente observada na doença avançada^{44,73-75}. Apesar das alterações a nível de membrana alvéolo-capilar mencionadas anteriormente, a difusão de oxigênio e o shunt intrapulmonar parecem desempenhar papéis secundários na ineficiência da troca gasosa quando comparados com o desequilíbrio na relação ventilação-perfusão (\dot{V}/\dot{Q}), fator central envolvido nesse mecanismo ao menos durante o repouso^{45,72,73,76}.

Com a redução dos volumes pulmonares e as trocas gasosas prejudicadas, a manutenção de uma ventilação adequada ocorre às custas de um padrão ventilatório rápido e superficial, ou seja, frequência respiratória (FR) elevada com redução dos tempos inspiratório e expiratório e volume corrente (V_T) reduzido. Esse padrão tipicamente observado nas DPIs fibrosantes crônicas evita as grandes pressões de recolhimento elástico presentes em altos volumes pulmonares reduzindo o trabalho ventilatório e o custo energético^{67,71,73,77}. Em contraponto, impede que a resposta fisiológica de redução do espaço morto ventilado (V_D/V_T) observada durante o exercício ocorra podendo afetar negativamente a eficiência de trocas gasosas^{73,77}.

2.5 Teste de Exercício Cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é uma ferramenta única que permite avaliar de forma simultânea e integrada a resposta ao exercício dos sistemas pulmonar, cardiovascular, musculoesquelético e neuro-humoral. É um método

elegante e sólido delineado para estressar progressivamente os sistemas envolvidos a um nível em que padrões anormais de resposta ao exercício se tornem perceptíveis quando presentes^{78,79}.

Durante um TECP incremental máximo limitado por sintomas, variáveis metabólicas (consumo de oxigênio – $\dot{V}O_2$; liberação de dióxido de carbono – $\dot{V}CO_2$) e ventilatórias (FR, V_T , volume minuto expirado – $\dot{V}E$) são medidas respiração a respiração. Essas medidas são realizadas de forma concomitante a variáveis cardiológicas (frequência cardíaca – FC, pressão arterial sistêmica e eletrocardiograma), saturação periférica de O_2 e percepção de esforço (dispneia e fadiga/desconforto de membros inferiores). A partir dessas mensurações básicas diversas outras variáveis de interesse clínico podem ser obtidas⁷⁸.

O TECP permite determinar o desempenho individual e o grau de comprometimento de cada indivíduo, identificar possíveis alvos terapêuticos e avaliar a resposta a intervenções, identificar os diferentes padrões de resposta e os mecanismos limitadores do exercício além de fornecer informações prognósticas. Devido a sua alta confiabilidade e abrangência é atualmente considerado o padrão ouro para avaliação da intolerância ao exercício^{78,80-83}.

Na DPI, o TECP constitui-se uma valiosa ferramenta de avaliação capaz de detectar precocemente alterações ventilatórias, de troca gasosa e cardiovasculares mesmo em vigência de função cardiopulmonar normal. Em comparação a indivíduos saudáveis, pacientes com DPI fibrosante crônica apresentam baixa capacidade aeróbica (carga no pico do exercício, $\dot{V}O_2$ no limiar anaeróbico e no pico do exercício reduzidos) e respostas adaptativas ao exercício claramente anormais (**Quadro 2**)⁸⁴.

A estratificação de risco e a avaliação prognóstica são de fundamental importância nas doenças cardiopulmonares norteando a adoção de medidas que visem reduzir hospitalizações e melhorar a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Nas últimas décadas, o TECP tem ganhado maior visibilidade sendo considerado parte essencial da avaliação clínica e prognóstica nas doenças pulmonares^{81,83,85,86}.

Quadro 2. Padrão de resposta ao exercício em carga submáxima e máxima em pacientes com DPI fibrosante crônica em comparação a indivíduos saudáveis.

	Carga submáxima	Pico do exercício
Troca gasosa sistêmica		
$\dot{V}O_2$, L/min	↓	↓
Troca gasosa pulmonar		
SpO ₂ , %	↓	↓
PaO ₂ , mmHg	↓	↓
P(A-a)O ₂ , mmHg	↑	↑
PETCO ₂ , mmHg	↓	↓ ↔
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, L/L	↑	↑
VD/VT	↑	↑
Resposta Ventilatória		
VT, L	↓	↓
FR, rpm	↑	↑ ↔
$\dot{V}E$, L/min	↑	↑
VT/CI, %	↑	↑ ↔
VPIF/CPT, %	↑	↑
Resposta Cardiovascular		
FC, bpm	↑	↓ ↔
$\dot{V}O_2/FC$, mL.batimento ⁻¹	↓	↓
Sintomas		
Dispneia	↑	↔
Desconforto em MsIs	↑	↔

Adaptado de Molgat-Seaton *et al.*, 2018⁸⁴.

Abreviaturas: CI = capacidade inspiratória; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; MsIs = membros inferiores; P(A-a)O₂ = diferença alvéolo-arterial de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; PETCO₂ = pressão parcial expirada de dióxido de carbono; SpO₂ = saturação periférica da oxiemoglobina; VD/VT = espaço morto ventilado; $\dot{V}E$ = volume minuto expirado; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ = consumo de oxigênio; VPIF/CPT = relação volume pulmonar inspiratório final / capacidade pulmonar total; VT = volume corrente.

Estudo publicado recentemente¹⁷ avaliou a capacidade prognóstica de variáveis do TECP em 183 pacientes com diagnóstico de DPI de etiologias diversas. As variáveis foram combinadas em três modelos de regressão ajustados para sexo, idade e índice de massa corporal (IMC): no modelo 1 foram incluídas variáveis de função pulmonar, ecocardiográficas e comorbidades; no modelo 2 foram incluídas variáveis de TECP; no modelo 3 foram combinadas variáveis consideradas relevantes nos modelos 1 e 2. Subanálises considerando apenas pacientes com diagnóstico de FPI também foram realizadas. Dentre as variáveis do TECP testadas, $\dot{V}O_2$ e equivalente ventilatório para dióxido de carbono ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) demonstraram um poder prognóstico consistente nos diferentes modelos propostos pelos autores. Cabe ressaltar que os resultados precisam ser considerados com cuidado dado o delineamento retrospectivo do estudo e suas limitações inerentes ao método.

Dentre as variáveis do TECP testadas, $\dot{V}O_2$ ^{15,16,87,88}, relação $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ^{15,16,18,88} e dessaturação ao exercício⁸⁸⁻⁹⁰ são as que parecem ter valor prognóstico mais consistente entre os diferentes estudo sobre DPI. No entanto, as metodologias empregadas, a variabilidade entre os estudos disponíveis até o momento e a heterogeneidade da doença dificultam a determinação de quais dessas variáveis apresentam maior acurácia prognóstica. Apesar do crescente número de pesquisas avaliando a capacidade prognóstica de variáveis do TECP, estudos com delineamentos mais robustos ainda são necessários para confirmação dos resultados.

O TECP também pode ser associado à mensuração de gases sanguíneos arteriais durante o exercício fornecendo variáveis complementares para avaliação da eficiência de trocas gasosas e seu potencial papel no mecanismo de intolerância ao exercício. Apesar de fornecer informações adicionais relevantes, a coleta de gasometria arterial durante o exercício requer a passagem de linha arterial aumentando o risco, custo e complexidade do exame. Uma alternativa interessante à gasometria arterial é a mensuração de gases sanguíneos por amostra capilar. A medida de sangue arterializado capilar é um exame minimamente invasivo que consiste na aplicação de emulsão vasodilatadora e/ou aquecimento do lobo da orelha afim de promover aumento do fluxo sanguíneo, vasodilatação local e, conseqüentemente, convergência das pressões de O_2 nas arteríolas e vênulas.

Zavorsky e colaboradores⁹¹ analisaram a capacidade do sangue capilar arterializado em refletir com precisão as medidas de gases sanguíneos arteriais. Os

autores incluíram em uma revisão sistemática com metanálise 28 estudos com medidas pareadas de sangue arterial e capilar arterializado coletado do lobo da orelha (664 amostras) e da ponta do dedo (222 amostras). O estudo demonstrou que o sangue arterializado capilar, quando coletado a partir do lobo da orelha e sob adequada vasodilatação, consegue refletir de forma acurada os valores gasométricos arteriais tornando-se um substituto apropriado e confiável para tais medidas.

2.5.1 Fisiologia do Exercício

A resposta fisiológica ao exercício compreende uma série de medidas adaptativas coordenadas que permitem garantir as necessidades orgânicas frente à demanda metabólica aumentada. Em indivíduos saudáveis submetidos a um exercício incremental espera-se que, a fim de aumentar o fornecimento de O₂ disponível para os músculos ativos, a FC e o volume sistólico (VS) se elevem gradualmente garantindo níveis adequados de débito cardíaco (DC) conforme a necessidade de perfusão muscular^{78,92-94}. Além do aumento no volume de sangue, há uma redistribuição do seu fluxo promovida pela ativação em maior ou menor grau da vasoconstrição simpática. Nas regiões menos ativas onde há uma necessidade menor de fluxo sanguíneo tem-se um aumento da vasoconstrição simpática, enquanto nos músculos ativos a vasoconstrição simpática é reduzida por ação dos metabólitos oriundos da contração muscular aumentando, dessa forma, o fluxo sanguíneo local^{78,94,95}. Além do redirecionamento do fluxo sanguíneo, a vasoconstrição simpática em locais pouco ativos durante o exercício permite a elevação linear da pressão arterial sistólica, manutenção da pressão arterial diastólica próxima aos valores de repouso e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial média. No entanto, em termos de magnitude, o aumento da pressão arterial média é proporcionalmente menor que o aumento do DC, refletindo a diminuição da resistência vascular sistêmica durante o exercício^{78,79,92,94}.

O aumento do DC (mecanismo de Frank-Starling, cronotropismo e inotropismo positivos) e da diferença arteriovenosa de O₂ (aumento da extração de O₂ do sangue arterial pelo músculo ativo) no exercício estão diretamente relacionados ao aumento do $\dot{V}O_2$. A demanda metabólica aumentada é caracterizada por um aumento gradual do $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$ que se dá de forma linear até o limiar anaeróbico ser atingido, quando

a taxa de incremento da $\dot{V}CO_2$ supera a taxa de incremento do $\dot{V}O_2$. Ao atingir o limiar anaeróbico, o metabolismo que era até então predominante oxidativo passa a ser predominante anaeróbico causando acidemia metabólica pelo aumento expressivo na produção muscular de lactato que, ao ser movido para o meio extracelular, é tamponado pelo bicarbonato sanguíneo aumentando o influxo de dióxido de carbono (CO_2) pulmonar e, por consequência, a ventilação^{78,79,92}.

A homeostase dos gases sanguíneos arteriais está intimamente ligada às adaptações pulmonares durante o exercício. A fim de garantir a manutenção dos gases sanguíneos arteriais dentro de estreitas faixas de normalidade, diversas respostas pulmonares adaptativas podem ser observadas. A FR aumenta linearmente enquanto o VT aumenta de maneira hiperbólica durante o exercício incremental, garantindo níveis apropriados de $\dot{V}E$ para dada demanda metabólica. Pelo seu comportamento hiperbólico, na fase inicial do exercício o VT aumenta de forma mais significativa que a FR. O incremento do VT e o recrutamento de unidades alveolares associados à vasodilatação da vasculatura pulmonar com consequente incremento no fluxo sanguíneo reduzem de forma expressiva o VD/VT , tornando a troca gasosa mais eficiente durante o exercício no indivíduo saudável. Posteriormente, quando o VT atinge um platô relativo, a FR torna-se a variável predominante de incremento da $\dot{V}E$. Dessa forma, a homeostase consegue ser mantida mesmo em vigência dos grandes e rápidos aumentos na taxa metabólica observados em exercícios mais intensos^{78,92,96-100}.

2.6 Fisiopatologia e Intolerância ao Exercício na DPI fibrosante crônica

Dispneia e intolerância ao exercício são sintomas cardinais nas DPIs fibrosantes crônicas e estão relacionados à pior qualidade de vida e maior mortalidade^{15,16,101}. Em comparação a indivíduos saudáveis, pacientes com DPI fibrosante crônica apresentam baixa capacidade de exercício ($\dot{V}O_2$ e carga de pico), menor resistência em exercícios submáximos e alta carga de sintomas (dispneia e fadiga). A intolerância ao exercício nessa população é multifatorial e está comumente associada à limitação ventilatória, ineficiência de trocas gasosas, alterações da função cardiovascular e disfunção da musculatura esquelética periférica que podem contribuir em maior ou menor grau para esse desfecho (**Figura 5**)^{67,77,84,102}.

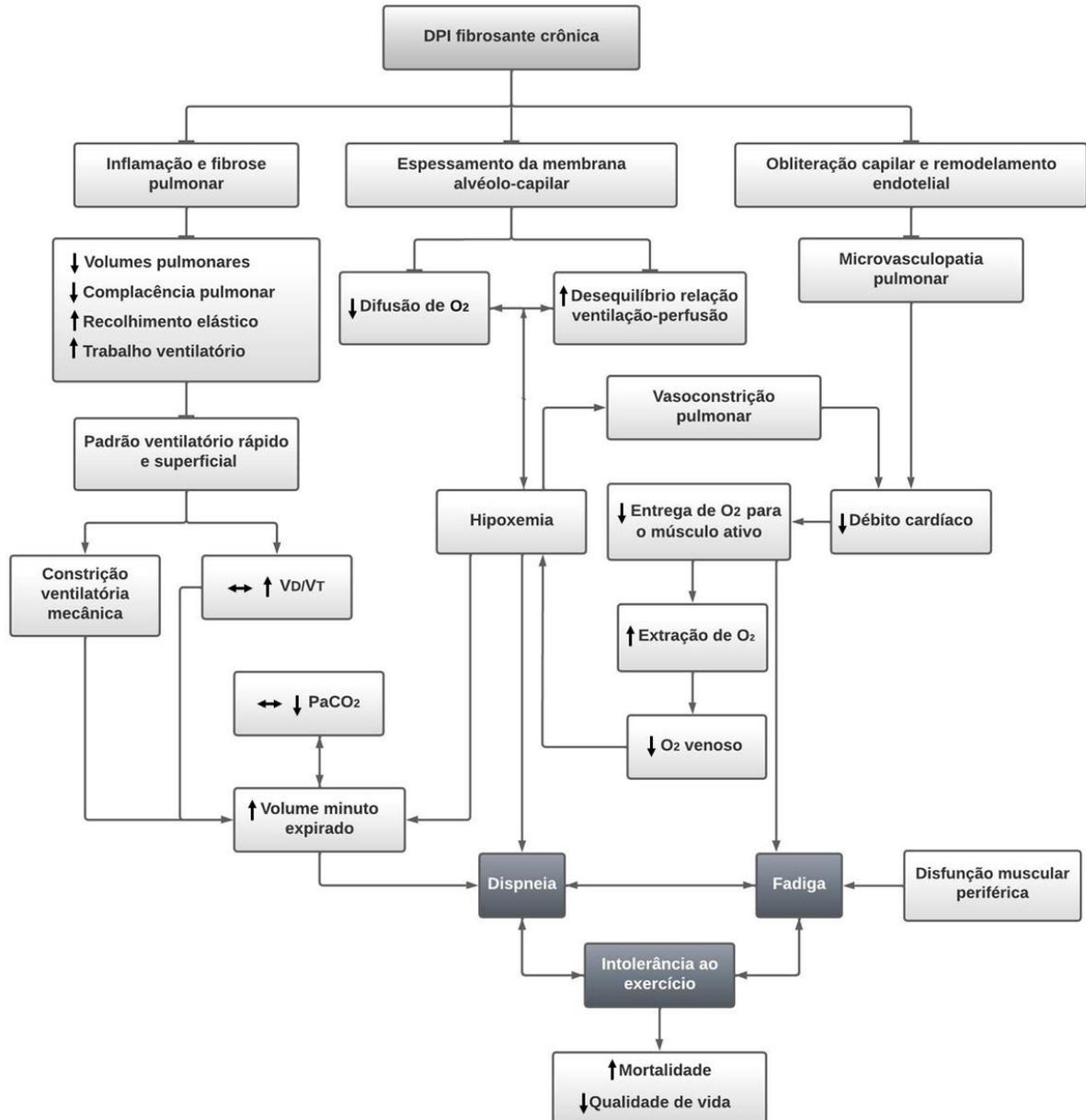


Figura 5. Mecanismos de intolerância ao exercício no paciente com DPI fibrosante crônica. Adaptado de Molgat-Seon, *et al.*, 2018⁸⁴.

Abreviaturas: DPI = doença pulmonar intersticial; VD/VT = espaço morto ventilado; PaCO₂ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; O₂ = oxigênio.

2.6.1 Respostas Cardiovasculares e Intolerância ao Exercício

Alterações cardiovasculares são complicações comuns em pacientes com DPI e costumam estar relacionadas à gravidade e etiologia da doença sendo mais prevalentes nas DPIs relacionadas às doenças do tecido conjuntivo, sarcoidose e

FPI¹⁰³⁻¹⁰⁷. As respostas cardiovasculares ao exercício na DPI fibrosante crônica são variáveis e estão intimamente relacionadas aos diferentes graus de vasculopatia pulmonar, vasoconstrição hipóxica e, em pacientes com maior gravidade da doença, hipertensão pulmonar^{45,103,106-108}.

A circulação pulmonar do indivíduo saudável é caracterizada por um leito vascular de baixa resistência e alta complacência que tem como resposta fisiológica ao exercício redução da resistência vascular pulmonar (RVP – vasodilatação e recrutamento da vasculatura pulmonar) e aumento do DC (aumento do VS e da FC) e da pressão média da artéria pulmonar (PAPm)^{109,110}. O incremento do fluxo sanguíneo pulmonar e do $\dot{V}E$ reduzem progressivamente a VD/VT durante o exercício incremental otimizando assim a troca gasosa¹⁰⁰.

Em pacientes com DPI fibrosante crônica, a resposta cardiovascular em exercícios de baixa intensidade é similar aos indivíduos saudáveis. No entanto, quando submetidos a maiores cargas de trabalho observa-se um aumento significativo da RVP sendo essa a alteração mais característica em termos de circulação pulmonar nessa população. Ela costuma ser causada pela obliteração e redução do leito vascular por alteração/destruição dos capilares pulmonares, compressão dos capilares pulmonares e vasoconstrição hipóxica^{45,104,106,108,111}. Essas alterações levam ao aumento desproporcional da PAPm e, na tentativa de manter o DC em níveis adequados, a FC eleva-se acima do normal (taquicardia compensatória) em exercícios submáximos. A pós-carga do ventrículo direito aumenta conforme a RVP e PAPm aumentam causando uma atenuação do fluxo sanguíneo pulmonar^{102,104,108,111,112}. Considerando que a relação VD/VT reflete não apenas as alterações anatômicas do VD durante o exercício, mas também a capacidade de recrutamento e vasodilatação do leito vascular pulmonar, as alterações observadas na circulação pulmonar podem contribuir para o aumento de áreas com incompatibilidade entre \dot{V}/\dot{Q} e para a incapacidade de redução do VD/VT a níveis adequados durante o exercício^{45,111}.

Em exercícios mais intensos, a despeito da resposta exagerada da frequência cardíaca, o DC torna-se insuficiente para suprir a demanda metabólica aumentada. A combinação de fornecimento insuficiente de O_2 para a musculatura esquelética ativa, hipoxemia induzida pelo exercício e aumento da taxa de extração muscular de O_2 provoca uma transição prematura para um metabolismo predominantemente

anaeróbico com consequente acidose láctica e interrupção precoce do exercício^{102,108,112}. Dessa forma, pacientes com DPI fibrosante crônica costumam apresentar FC ao pico do exercício reduzida em comparação a indivíduos saudáveis por interromperem o exercício precocemente devido às sensações intoleráveis de dispneia e fadiga (**Figura 5**)^{67,113}. Essas alterações podem ser observadas no TECP pelo aumento da relação $\Delta FC/\Delta \dot{V}O_2$ e pelo aumento embotado do O_2 de pulso, refletindo a redução relativa do VS e o aumento da estimulação simpática secundária à hipoxemia⁶⁷.

Com a progressão da doença um fator adicional pode contribuir para a intolerância ao exercício. É relativamente comum que pacientes com DPI fibrosante crônica moderadamente grave apresentem hipertensão pulmonar, caracterizada por aumento da PAPm e da pressão em cunha da artéria pulmonar ao cateterismo cardíaco direito. Nesses casos, o aumento permanente das pressões na circulação pulmonar causa sobrecarga do ventrículo direito promovendo hipertrofia e reduzindo sua complacência. Por não ser capaz de sustentar a sobrecarga pressórica a longo prazo, a força contrátil do ventrículo direito sofre eventual redução levando à dilatação e desenvolvimento de *cor pulmonale*^{106,108,114}.

2.6.2 O papel da musculatura esquelética na intolerância ao exercício

A associação de alterações de mecânica ventilatória, resposta ventilatória excessiva, ineficiência de trocas gasosas e função cardiovascular reduzida levam ao aumento do trabalho ventilatório, dispneia e intolerância ao exercício em pacientes com DPI fibrosante crônica⁶⁷. Como consequência, observa-se redução do nível de atividade física levando ao sedentarismo, descondicionamento muscular e, em última análise, sarcopenia¹¹⁵.

A sarcopenia é definida como uma desordem musculoesquelética que envolve perda progressiva de massa e função muscular^{116,117}. Sua prevalência apresenta grande variabilidade no paciente com DPI (23% à 53%) e pode ocorrer tanto em pacientes com peso normal quanto em pacientes com sobrepeso e obesidade, não ficando restrita àqueles com depleção nutricional visível (baixo peso, caquexia)^{115,117-120}.

Na DPI fibrosante crônica, a sarcopenia parece desempenhar um papel relevante na patogênese da gravidade da doença estando relacionada a maiores níveis de dispneia, intolerância ao exercício e mortalidade^{115,121-127}. Sua causa é multifatorial e pode estar relacionada a alterações metabólicas e estruturais na morfologia, arquitetura e composição muscular mesmo na ausência de doenças classicamente relacionadas à miopatia^{117,118,128}.

Apesar de não haver consenso na literatura, as causas mais prováveis de disfunção muscular esquelética no paciente com DPI são hipoxemia crônica¹²⁹⁻¹³², descondicionamento físico^{73,77,133}, aumento de citocinas pró-inflamatórias^{128,132,134} com consequente desequilíbrio na relação degradação/síntese proteica muscular¹³⁵, deficiência nutricional^{127,136,137} e, em alguns casos, uso de corticoide^{130,138}. Esses fatores podem atuar de forma individual ou conjunta provocando efeitos deletérios na função da musculatura esquelética (**Figura 6**). O impacto relativo de cada fator de risco e seus mecanismos subjacentes ainda não são completamente compreendidos^{117,130,135}.

O fornecimento de O₂ e a remoção do CO₂ são variáveis essenciais para o exercício sustentado. Na DPI fibrosante crônica, a redução do conteúdo arterial de O₂ (hipoxemia) está notoriamente presente em grande parte dos pacientes e contribui de forma significativa para a desoxigenação muscular^{84,129,130}. Apesar de o metabolismo oxidativo ser uma fonte eficiente de energia com grande potencial para sustentar uma atividade prolongada, a oferta de O₂ incompatível com a demanda dos músculos esqueléticos ativos associada à redução da capacidade oxidativa muscular (redução do volume de mitocôndrias e enzimas oxidativas) promovem a adoção precoce de um metabolismo predominantemente anaeróbico (glicólise anaeróbica). A maior dependência do metabolismo anaeróbico durante o exercício causa um aumento considerável de metabólitos musculares com antecipação da acidose metabólica muscular e, por conseguinte, fadiga muscular e interrupção precoce do exercício (**Figura 5**)^{99,139-141}.

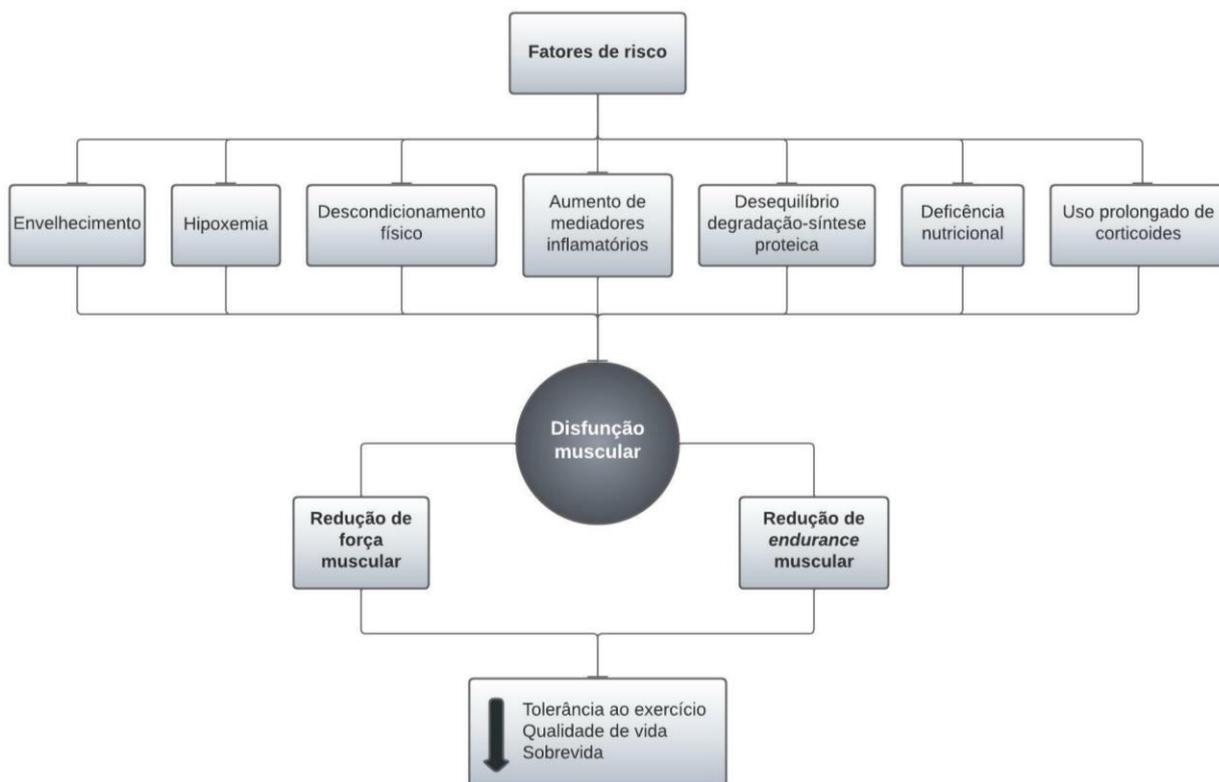


Figura 6. Fatores relacionados à disfunção muscular esquelética no paciente com doença pulmonar intersticial.

A disfunção do músculo esquelético periférico é potencialmente modificável por meio do exercício físico reduzindo seu impacto na qualidade de vida de pacientes com DPI^{122,142,143}. A implementação de um programa de reabilitação cardiopulmonar é uma forma segura e eficaz de prática de exercício físico em pacientes com doença cardiopulmonar. Trata-se de uma intervenção não-farmacológica composta por exercícios físicos supervisionados, educação em saúde e estratégias de autogestão da doença que tem como objetivos principais melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida, reduzir a carga de sintomas e promover a independência funcional de pacientes com doenças cardiopulmonares¹⁴³⁻¹⁴⁶.

Diferente do observado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁴⁵, a reabilitação pulmonar em pacientes com DPI ainda possui um número reduzido de estudos. Em uma revisão sistemática com metanálise, Dowman e colaboradores¹⁴⁷ compararam os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes submetidos ou não à reabilitação pulmonar. A revisão incluiu 21 estudos sendo 16 selecionados para metanálise envolvendo um total de 675 pacientes com DPI de

diversas etiologias. Os autores mostraram que esse modelo de intervenção foi capaz de melhorar a dispneia, qualidade de vida e capacidade de exercício avaliada tanto pelo teste de caminhada de seis minutos (maior distância percorrida) quanto pelo TECP (maior carga e $\dot{V}O_2$ de pico e menor $\dot{V}E$ de pico). A melhora destes mesmos parâmetros pôde ser observada inclusive em um subgrupo composto somente por pacientes com FPI. As mudanças alcançadas em termos de dispneia, capacidade de exercício (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos) e qualidade de vida foram mantidas a longo prazo (6 a 12 meses). Apesar dos resultados promissores, o grau de evidência dos benefícios da reabilitação pulmonar em pacientes com DPI ainda é baixo/moderado. Isso se deve, em grande parte, ao número reduzido de ensaios clínicos randomizados disponíveis e às metodologias empregadas.

2.6.3 Resposta Ventilatória e Intolerância ao exercício

2.6.3.1 *Mecânica ventilatória*

Um das respostas fundamentais ao exercício é o aumento do $\dot{V}E$, determinado pelo V_T e FR a cada respiração, em resposta à demanda metabólica aumentada (**Figura 7, painel A**). Em indivíduos saudáveis, o incremento do V_T durante o exercício ocorre pelo aumento e redução graduais dos volumes pulmonares inspiratório final (VPIF) e expiratório final (VPEF), respectivamente (**Figura 7, painel B**). A redução do VPEF é induzida pelo aumento da retração elástica e/ou recrutamento da musculatura abdominal expiratória obtida pela ativação dos músculos expiratórios durante o exercício promovendo o alongamento dos músculos inspiratórios e colocando-os em vantagem mecânica para geração de força à medida que o exercício se intensifica. A redução do VPEF também permite manter a ventilação dentro da porção mais complacente da curva pressão-volume (porção linear) diminuindo o trabalho elástico inspiratório (**Figura 7, painel C**) e, conseqüentemente, evitando/retardando o desenvolvimento de constrição ventilatória mecânica (volume de reserva inspiratório (VRI) < 0,6L) (**Figura 7, painel D**)^{148,149}.

Partindo do pressuposto que a CPT se mantém estável durante o exercício, o VPEF e VPIF podem ser obtidos a partir de medidas seriadas da capacidade

inspiratória (CI) durante o TECP ($VPEF=CPT-CI$; $VPIF=VPEF+VT$). O comportamento dos volumes pulmonares operantes durante o exercício permite avaliar a mecânica ventilatória dinâmica simultaneamente ao padrão ventilatório e a outras respostas adaptativas possibilitando uma visão mais abrangente das alterações potencialmente relacionadas à dispneia e intolerância ao exercício^{148,149}.

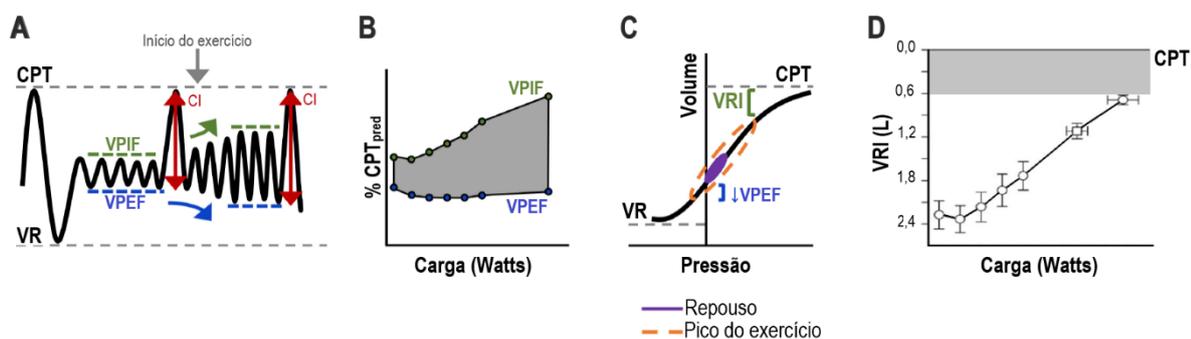


Figura 7. Representação dos volumes pulmonares operantes durante o exercício em indivíduos saudáveis. Adaptado de Milne *et al.*, 2020¹⁴⁸ e Faisal *et al.*, 2016⁶⁷.

Abreviaturas: CI = capacidade inspiratória; CPT = capacidade pulmonar total; VPEF = volume pulmonar expiratório final; VPIF = volume pulmonar inspiratório final; VRI = volume de reserva inspiratório; VR = volume residual.

Além do recrutamento dos volumes pulmonares, o aumento do \dot{V}_E também promove aumento da ventilação alveolar (\dot{V}_A) que, associada ao recrutamento do leito vascular pulmonar, promove aumento da superfície disponível para troca gasosa reduzindo o V_D/V_T e aumentando a eficiência da troca gasosa. Essa é uma adaptação fundamental para garantir a manutenção da homeostase dos gases sanguíneos¹⁵⁰.

No paciente com DPI fibrosante crônica, a redução da complacência e dos volumes pulmonares (CV reduzida) com consequente aumento do recolhimento elástico limitam o aumento do V_T durante o exercício à 50-60% da CV, limiar a partir do qual expandir o V_T torna-se proibitivo devido à carga elástica excessiva. O platô precoce do V_T (**Figura 8, painel A**) faz com que a taquipneia compensatória (**Figura 8, painel B**) seja o único meio de garantir o aumento do \dot{V}_E (**Figura 8, painel C**)^{67,77,84}.

A adoção desse padrão ventilatório rápido e superficial pode levar pacientes com DPI fibrosante crônica a ventilar em volumes excessivamente altos durante o exercício incremental atingindo precocemente o limiar crítico de constrição mecânica

dinâmica, ou seja, $VRI < 0,6L$ (**Figura 8, painel D**), relação $VT/CI > 70\%$ e/ou $VPIF/CPT > 90\%$. Dessa forma, o VT passa a ocorrer em uma porção menos complacente da curva pressão-volume aumentando o trabalho elástico inspiratório^{67,80,148}. Ao atingir o limiar crítico de constrição mecânica, a dispneia (**Figura 8, painel E**), já maior em isocargas de trabalho comparado a indivíduos saudáveis, aumenta expressivamente e a interrupção do exercício ocorre de forma precoce^{67,113}.

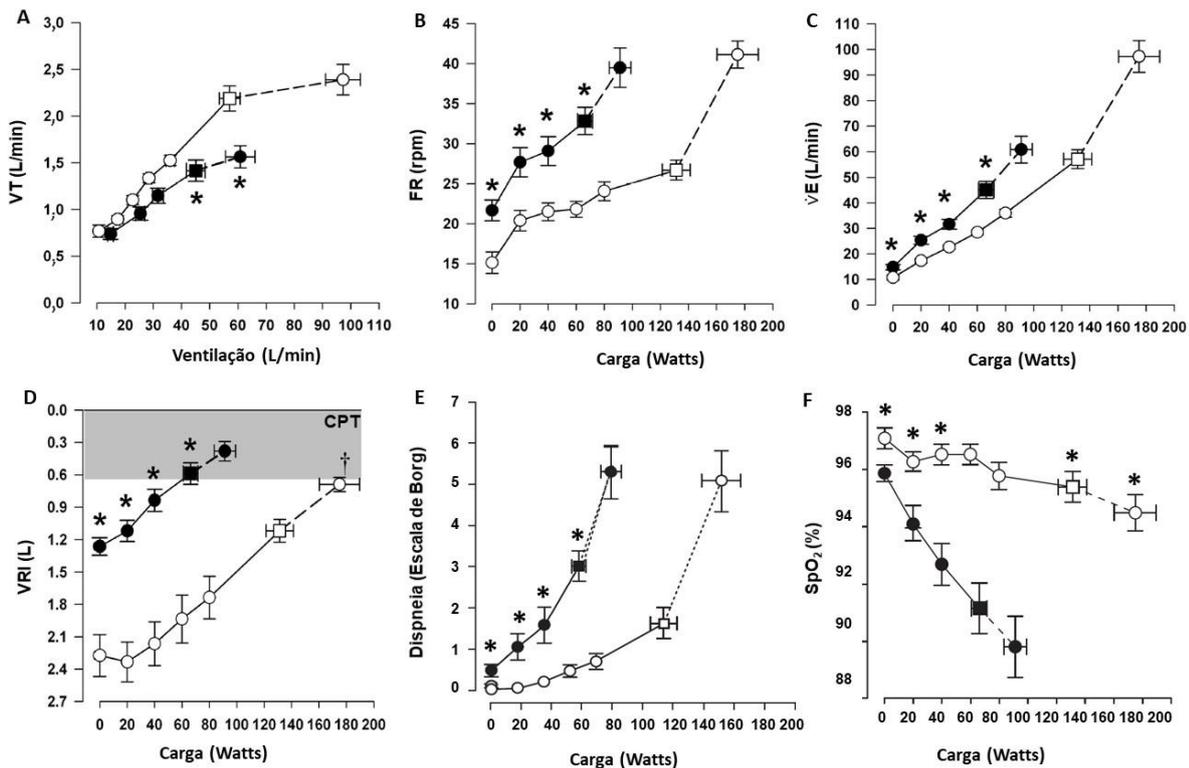


Figura 8. Resposta ventilatória ao exercício na DPI (círculo preto) e no indivíduo saudável (círculo branco). Adaptado de Faisal *et al.*, 2016⁶⁷.

Abreviaturas: FR = frequência respiratória; VE = volume minuto expirado; VRI = volume de reserva inspiratório; VT = volume corrente.

Além do maior trabalho ventilatório, o padrão ventilatório rápido e superficial dificulta a redução do VD/VT a níveis apropriados durante o exercício contribuindo para a ineficiência de trocas gasosas e consequentemente hipoxemia (**Figura 8, painel F**). Todos esses fatores estão associados em maior ou menor grau ao aumento da carga de sintomas e intolerância ao exercício (**Figura 5**)^{80,84}.

2.6.3.2 Trocas gasosas

A eficiência das trocas gasosas depende da adequada interação entre ventilação, perfusão e difusão nas diferentes unidades alveolares. No indivíduo saudável, as diferenças entre ventilação e perfusão ocorrem devido à distribuição heterogênea das mesmas conforme ação da gravidade. Em ortostase, tanto a ventilação quanto a perfusão são maiores em bases do que em ápices pulmonares; no entanto, essa diferença entre regiões apicais e basais é proporcionalmente maior em termos de perfusão do que de ventilação. Essa desigualdade resulta em uma relação \dot{V}/\dot{Q} maior em ápices do que em bases pulmonares sendo esse o fator responsável pela diferença alvéolo-arterial de O_2 ($P(A-a)O_2$) fisiológica já que a difusão de O_2 e CO_2 ocorre normalmente no indivíduo saudável^{151,152}.

Durante o exercício, com o recrutamento do leito vascular pulmonar e aumento da \dot{V}_A , as desigualdades regionais de \dot{V}/\dot{Q} e o VD/VT se reduzem (**Figura 9, painel A**). Enquanto a pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2) tende a manter-se estável ou discretamente elevada durante o exercício incremental, a \dot{V}_A se eleva progressivamente aumentando, assim, a pressão alveolar de O_2 (PAO_2). Dessa forma, em exercícios de baixa intensidade onde a \dot{V}_A mantém-se próxima a valores basais, a $P(A-a)O_2$ mantém-se semelhante ao repouso. Em exercícios mais intensos onde a \dot{V}_A aumenta consideravelmente, a PAO_2 se eleva e, por consequência, aumenta a $P(A-a)O_2$ (**Figura 9, painel B**). Essas respostas adaptativas garantem a manutenção de taxas adequadas de difusão a nível pulmonar mesmo em vigência de maior $\dot{V}O_2$ propiciando níveis normais de oxigenação durante todo o exercício^{151,152}.

Na DPI fibrosante crônica, ventilação, perfusão e difusão estão potencialmente comprometidas e interligadas na fisiopatologia da ineficiência de trocas gasosas. A distorção da arquitetura pulmonar e a microvasculopatia pulmonar ocasionadas pela inflamação e fibrose tecidual reduzem a superfície alvéolo-capilar disponível para troca gasosa (redução dos volumes pulmonares, espessamento da membrana alvéolo-capilar, redução do leito vascular pulmonar) levando à redução da capacidade de difusão pulmonar, aumento do desequilíbrio \dot{V}/\dot{Q} , shunt intrapulmonar e hipoxemia^{45,151,153}.

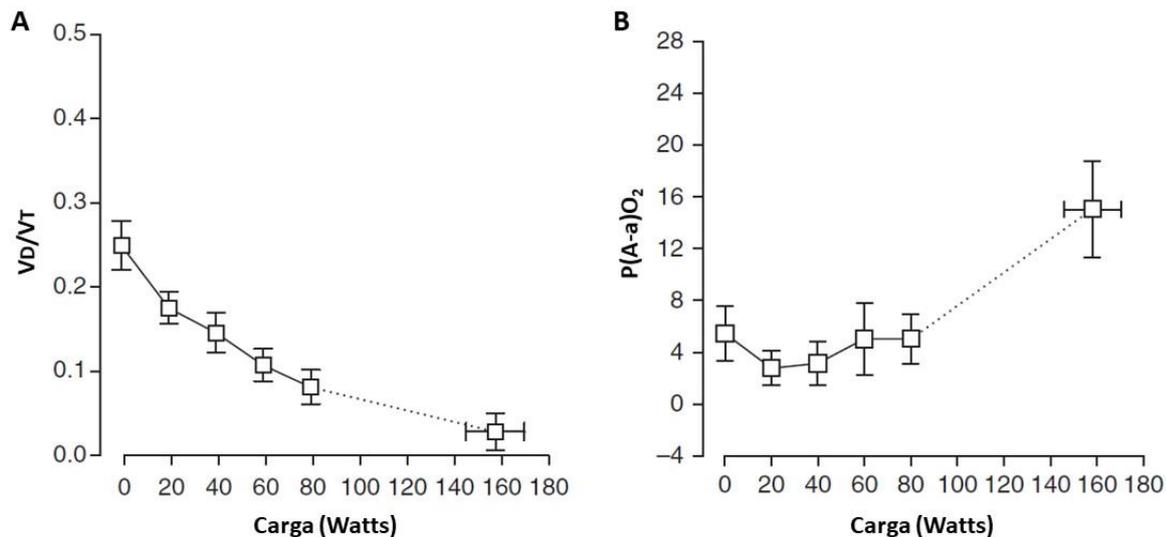


Figura 9. Parâmetros selecionados de trocas gasosas durante o exercício incremental em indivíduos saudáveis. Adaptado de Elbehairy *et al.*, 2015¹⁵².

Abreviaturas: VD/VT = espaço morto ventilado; P(A-a)O₂ = diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

Durante o exercício, essas relações patológicas se intensificam. O aumento no $\dot{V}O_2$ implica em uma necessidade de aumento da taxa de difusão de O₂ para o sangue (recrutamento alveolar e capilar com conseqüente redução do VD/VT) afim de manter a PaO₂ em níveis adequados e garantir o fornecimento suficiente de O₂ para os músculos ativos. Da mesma forma, o débito cardíaco aumenta para suprir essa crescente demanda metabólica provocada pelo exercício. No entanto, essas respostas adaptativas ao exercício não ocorrem de forma satisfatória no paciente com DPI fibrosante crônica. À medida que o fluxo de sangue venoso misto pouco oxigenado (resultante do DC reduzido e aumento da extração periférica de O₂) aumenta em áreas com difusão limitada e grande desequilíbrio \dot{V}/\dot{Q} , a PaO₂ reduz para níveis menores que os de repouso. Ou seja, mesmo pacientes com valores normais de PaO₂ no repouso podem desenvolver hipoxemia durante exercício^{45,67,151}.

Quando presente, a hipoxemia estimula os quimiorreceptores periféricos e aumenta o *drive* neural ventilatório resultando em aumento do $\dot{V}E$ e da PAO₂. No entanto, mesmo com a elevação da PAO₂, as alterações citadas anteriormente dificultam a normalização da PaO₂ que reduz progressivamente durante o exercício incremental resultando em alargamento da P(A-a)O₂^{45,151,153}. O aumento do *drive* neural ventilatório provocado pela troca gasosa prejudicada resulta no aumento da

percepção de dispneia e intolerância ao exercício (**Figura 5**). Além da hipoxemia, outros fatores como alterações de mecânica ventilatória, ineficiência ventilatória e baixo *set point* de CO₂ podem estar associados ao aumento do *drive* neural ventilatório^{67,113,154,155}.

2.6.3.3 Excesso ventilatório durante o exercício

O aumento do $\dot{V}E$ é uma resposta fundamental ao exercício para manter o potencial hidrogeniônico (pH) dentro de uma estreita faixa de normalidade apesar do aumento substancial da produção de CO₂ pelos músculos em atividade. Permite também, maiores taxas de captação pulmonar de O₂ compensando assim o crescente consumo muscular durante o exercício^{98,156,157}. Dessa forma, em indivíduos saudáveis o $\dot{V}E$ aumenta conforme o aumento do fluxo de CO₂ para os pulmões (produto entre retorno venoso e conteúdo de CO₂ venoso misto) dentro de uma ampla faixa de intensidade de trabalho durante o exercício progressivo^{98,157,158}.

Nesse contexto, a regulação da pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) depende matematicamente e fisiologicamente da relação entre duas variáveis compostas: o $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e a relação entre espaço morto fisiológico (anatômico + alveolar) e volume corrente (VD/VT)^{14,150,156,159-162}. Essas relações se dão conforme a equação de balanço de massa para CO₂:

$$PaCO_2 = \frac{K \cdot \dot{V}CO_2}{\dot{V}E (1 - V_D/V_T)}$$

ou

$$\frac{\dot{V}E}{\dot{V}CO_2} = \frac{K}{PaCO_2 [1 - (V_D/V_T)]}$$

onde K é um fator de conversão (normalmente K=863) usado para ajustar a variável $\dot{V}CO_2$ de STPD (temperatura e pressão seca padrão) para BTPS (temperatura corporal, pressão ambiente, saturada com vapor d'água). Como demonstrado pela equação, em indivíduos saudáveis a relação VD/VT decresce hiperbolicamente conforme o exercício progride (**Figura 10, painel A**). Em vigência de uma relação

V_D/V_T reduzida, o \dot{V}_E torna-se mais eficiente, ou seja, a necessidade de o \dot{V}_E aumentar por unidade de \dot{V}_{CO_2} se reduz. Dessa forma, o \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} decresce hiperbolicamente a taxas proporcionais ao V_D/V_T mantendo a homeostase da $PaCO_2$ (**Figura 10, painel B**) e do pH. Para que isso ocorra, deve haver um intercepto positivo na relação linear entre \dot{V}_E e \dot{V}_{CO_2} (**Figura 10, painel D**)^{158,162,163}. Portanto, a relação linear entre \dot{V}_E e \dot{V}_{CO_2} durante o exercício incremental leve a moderado (abaixo do limiar anaeróbico onde as cargas de trabalho não provocam acidose metabólica sustentada) é resultado do comportamento regulatório e não uma causa¹⁶².

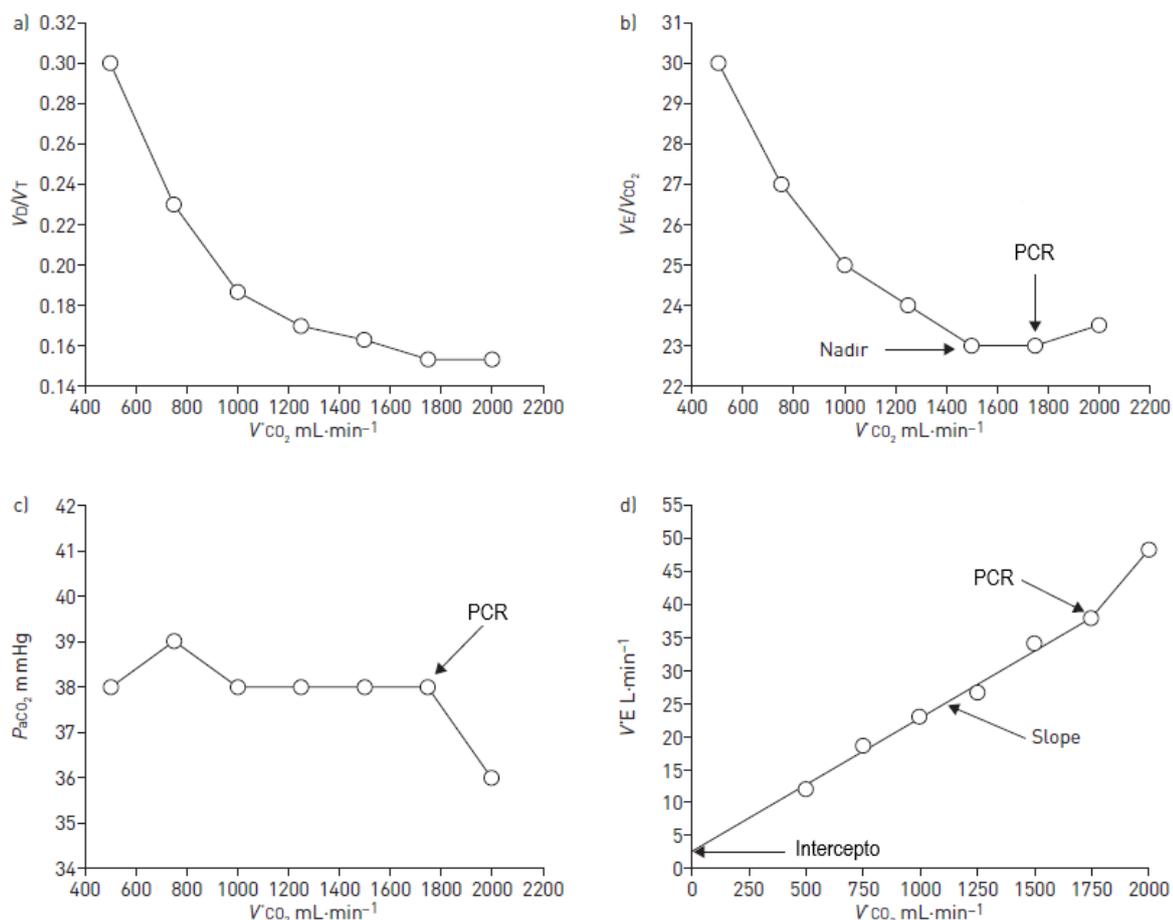


Figura 10. Variáveis relacionadas ao excesso ventilatório durante exercício incremental e seu comportamento em indivíduos saudáveis. Adaptado de Neder *et al.*, 2017¹⁴.

Abreviaturas: V_D/V_T = espaço morto ventilado; \dot{V}_{CO_2} = liberação de gás carbônico; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; $PaCO_2$ = pressão parcial arterial de gás carbônico; PCR = ponto de compensação respiratória; \dot{V}_E = volume minuto.

O comportamento do $\dot{V}E$ em resposta ao aumento da demanda metabólica tem sido considerado uma ferramenta valiosa para avaliar quantitativamente a resposta ventilatória anormal ao exercício. O excesso ventilatório durante o exercício (EEV) reflete uma ventilação ineficiente que costuma ser avaliada pela inclinação do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) ou pelo $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ nadir (menor valor de $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) medidos durante o TECP^{150,158}.

O $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope é considerado um dos indicadores mais robustos de ineficiência ventilatória nas doenças cardiopulmonares^{83,86,150}. Pode ser facilmente calculado por meio de uma regressão linear a partir da qual se determina a inclinação (slope) da linha de regressão gerada pela plotagem dos dados de $\dot{V}E$ (eixo y) e $\dot{V}CO_2$ (eixo x) durante o exercício (**Figura 10, painel D**). Sua relação linear fornece uma medida estável do aumento necessário na ventilação para determinado aumento na produção de CO_2 ¹⁵⁸. Quando elevado, relaciona-se com maior dispneia induzida pelo exercício^{16,155,164,165} e pior prognóstico^{16,18,86}.

Entre os múltiplos fatores potencialmente relacionados à intolerância ao exercício nas doenças cardiopulmonares, o EEV tem sido considerado um mecanismo fisiopatológico crítico⁶⁷. Ele pode resultar da troca gasosa ineficiente, controle ventilatório anormal ou uma combinação de ambos¹⁶⁶. Esses dois principais fatores podem estar potencialmente alterados na DPI fibrosante crônica^{45,68,77}.

O comprometimento da troca gasosa é uma característica marcante na DPI fibrosante crônica e costuma ser atribuído à redução da capacidade de difusão, incompatibilidade entre \dot{V}/\dot{Q} e shunt intrapulmonar⁷³. Dado esse efeito prejudicial, seria esperado que a $PaCO_2$ se encontrasse elevada; no entanto, a maioria dos pacientes tem a capacidade de hiperventilar e prevenir a hipercapnia^{68,167}. Esses fatores, isolados ou combinados, podem resultar no aumento do V_D/V_T e consequentemente em EEV¹⁶⁸.

O V_D é composto pelo espaço morto anatômico (vias aéreas de condução onde não ocorre troca gasosa) e pelo espaço morto alveolar resultante da incompatibilidade entre \dot{V}/\dot{Q} ^{166,168}. Segundo a equação de Bohr modificada

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2} - \frac{V_{Dm}}{V_T}$$

onde P_aCO_2 é a pressão parcial arterial de CO_2 , P_ECO_2 é a pressão parcial expirada mista de CO_2 , V_{Dm} é o volume da válvula respiratória e do bocal e V_T é o volume corrente, existem duas potenciais fontes de V_D/V_T elevado: um V_T baixo em vigência de espaço morto anatômico normal e um V_D elevado (troca gasosa ineficiente). Dessa forma, na presença de V_D aumentado e/ou de um padrão ventilatório rápido e superficial, ambos potencialmente presentes na DPI fibrosante crônica, o \dot{V}_E torna-se “menos eficiente” para eliminar o CO_2 produzido tornando necessário sua elevação para compensar o aumento do V_D/V_T e manter a \dot{V}_A em níveis adequados garantindo a homeostasia dos gases sanguíneos (**Figura 11, painel A, D e G**)^{150,162,166}.

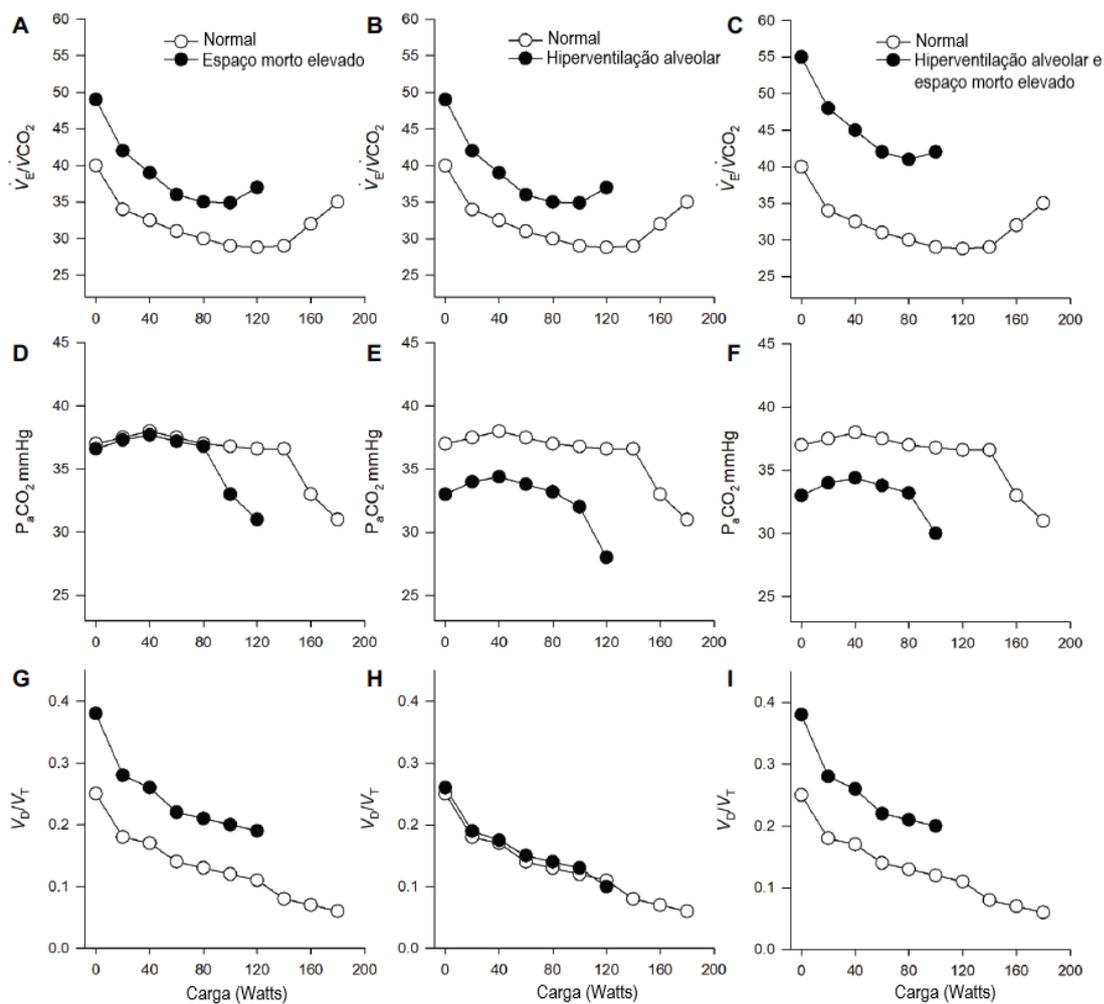


Figura 11. Respostas teóricas de padrão ventilatório e troca gasosa na presença de excesso ventilatório durante exercício incremental. Adaptado de Phillips *et al.*, 2020¹⁵⁰.

Abreviaturas: $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; P_aCO_2 = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; V_D/V_T = espaço morto ventilado.

O EEV também pode estar relacionado a um controle ventilatório anormal. Fatores como modulação de centros encefálicos superiores, fluxo pulmonar de CO₂ e influências moduladoras das aferências provenientes de receptores neurosensoriais das vias aéreas, tecido pulmonar, sistema cardiocirculatório e músculos respiratórios e periféricos^{154,157,166} exercem influência contínua sobre o padrão ventilatório. O aumento de estímulos aferentes provenientes de receptores neurosensoriais como ergorreceptores, barorreceptores e quimiorreceptores centrais e periféricos pode levar à hiperventilação alveolar. Entretanto, devido sua complexidade e impressionante adaptabilidade das vias de controle regulatório, os mecanismos relacionados ao controle ventilatório durante o exercício, apesar de extensivamente estudados, ainda permanecem apenas parcialmente compreendidos^{154,157}.

Algumas doenças cardiopulmonares crônicas¹⁶⁹⁻¹⁷¹ podem apresentar um aumento anormal na sensibilidade desses receptores neurosensoriais levando ao aumento desproporcional da \dot{V}_A mesmo em vigência de VD/VT normal com consequente redução da PaCO₂ (**Figura 11, painel B, E e H**). Apesar do CO₂ ser considerado o estímulo primário para as mudanças na ventilação, outro estímulo que pode provocar o aumento do *drive* ventilatório e da \dot{V}_A é a hipoxemia induzida pelo exercício, condição amplamente presente na DPI fibrosante crônica. Dessa forma, a manutenção da PaCO₂ em valores mais baixos ao repouso e durante o exercício pode ser tanto causa (*set point* reduzido) quanto consequência da hiperventilação alveolar^{157,166}.

O envolvimento dos fatores relacionados ao EEV parece variar entre as diferentes doenças cardiopulmonares. Enquanto na insuficiência cardíaca o \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} *slope* elevado é influenciado por ambos mecanismos, quimiossensibilidade (PaCO₂ reduzida) e relação VD/VT aumentadas^{169,172}, na doença pulmonar obstrutiva crônica o mecanismo subjacente parece estar mais relacionado ao aumento do VD em si do que à redução do VT ou aumento da quimiossensibilidade^{152,173}.

Estudo desenvolvido em pacientes com sobreposição de insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁷⁰ mostrou substancial heterogeneidade do EEV. Altos equivalentes ventilatórios para um dado \dot{V}_{CO_2} foram encontrados em um subgrupo de pacientes apresentando hipocapnia (hiperventilação alveolar) no repouso e exercício. O aumento do *drive* ventilatório levou a uma resposta ventilatória além da necessária para eliminar o CO₂ produzido pelo exercício e compensar um

dado aumento do V_D/V_T , levando à constrição ventilatória crítica mais precoce e, conseqüentemente, maior dispneia e intolerância ao exercício.

Na DPI fibrosante crônica, tanto a hiperventilação alveolar quanto o V_D/V_T elevado podem estar potencialmente presentes (**Figura 11, painel C, F e I**). Em casos onde existe a possibilidade de coexistência dos dois fatores, medidas seriadas de $PaCO_2$ durante o TECP são fundamentais para determinar qual variável está de fato relacionada ao aumento do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ou qual a contribuição relativa de cada uma como determinante de tal característica¹⁵⁰.

A presença de um $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ *slope* elevado no contexto de um distúrbio pulmonar de base⁶⁷, pode levar a atingir precocemente o limiar crítico de constrição ventilatória mecânica (VRI reduzido e relações V_T/CI e V_{PIF}/CPT aumentadas) e ao aumento do *drive* neural ventilatório, resultando em maior percepção de dispneia e intolerância ao exercício^{113,148,155}. No entanto, ainda há poucas evidências de que as adaptações fisiológicas necessárias para manter a homeostase dos gases sanguíneos arteriais provocam conseqüências negativas em termos de mecânica ventilatória dinâmica, aumento da dispneia e intolerância ao exercício em pacientes com DPI fibrosante crônica.

3 JUSTIFICATIVA

A descoberta de fármacos capazes de reduzir a progressão da doença é um marco importante no tratamento da FPI¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ e mais recentemente das DPIs fibrosantes crônicas de perfil progressivo⁷⁻⁹. Apesar de proporcionar ao paciente maior sobrevida, os tratamentos atualmente disponíveis ainda não são capazes de reduzir a carga de sintomas e a intolerância ao exercício e melhorar sua qualidade de vida. Isso nos leva a um maior número de pacientes convivendo por mais tempo com sintomas significativos e altamente debilitantes.

O EEV tem sido considerado uma característica fisiopatológica chave da dispneia e intolerância ao exercício em diversas doenças cardiopulmonares recebendo crescente atenção e reconhecimento^{14,67,86,164}. Embora a hipocapnia seja um achado comum relacionado ao EEV em pacientes cuja resposta ventilatória a um alto V_D/V_T e/ou quimioestimulação elevada não é prejudicada por restrições ventilatórias mecânicas críticas, como a insuficiência cardíaca¹⁶⁹, doença vascular pulmonar¹⁷⁸ e doença pulmonar obstrutiva crônica leve¹⁵², a contribuição desse mecanismo específico para potencializar o EEV na DPI fibrosante crônica é incerta.

Nesse contexto, torna-se cada vez mais importante entender as bases fisiológicas e as consequências do EEV na DPI fibrosante crônica para que possamos direcionar e desenvolver tratamentos capazes de aprimorar seu manejo e potencialmente melhorar a carga de sintomas, tolerância ao exercício e qualidade de vida desses pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar os determinantes fisiológicos e as consequências clínicas do excesso ventilatório ao exercício (EEV) durante o exercício incremental em cicloergômetro em pacientes com DPI fibrosante crônica.

4.2 Objetivos específicos

Comparar entre indivíduos com DPI fibrosante crônica e controles saudáveis:

- A resposta ventilatória ao exercício conforme a demanda metabólica (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2});

Comparar entre indivíduos com DPI fibrosante crônica com e sem EEV:

- O comportamento da relação V_D/V_T e P_cCO_2 no repouso e exercício;
- O comportamento da mecânica ventilatória (V_{PIF}/CPT , VRI , V_T/CI);
- O padrão ventilatório (V_T e FR), intensidade da dispneia (escala de Borg modificada) e capacidade de exercício (Carga em Watts e $\dot{V}O_2$).

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo

Este é um estudo transversal com coleta prospectiva de dados. Os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e exames de função pulmonar em repouso (Visita 1) e teste de exercício cardiopulmonar máximo limitado por sintomas (Visita 2). Dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem de tórax e, quando disponível, análises anatomopatológicas pulmonares e ecocardiograma foram obtidos por meio de consulta em prontuário.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (69699817.9.0000.5327). O termo de consentimento livre e esclarecido (**Apêndice I**) foi obtido de acordo com a Declaração de Helsinque.

5.2 Seleção da Amostra

Os pacientes foram triados por meio de um estudo de coorte ambispectivo (34115520.2.0000.5327) desenvolvido pelos pesquisadores como parte integrante desta tese no ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram selecionados indivíduos adultos com mais de 35 anos, ambos os sexos e diagnóstico clínico, radiológico e, quando apropriado, anatomopatológico de DPI fibrosante crônica³⁻⁵ que realizaram consulta no respectivo ambulatório entre novembro de 2017 e maio de 2022. O diagnóstico específico foi determinado por meio de discussão multidisciplinar incluindo pelo menos dois pneumologistas e dois radiologistas torácicos. Foram excluídos indivíduos com IMC menor que 18 e maior que 35 kg/m²; presença de doença cardiopulmonar, neuromuscular ou ortopédica que pudessem contribuir para dispneia ou limitação ao exercício; indicação de oxigenoterapia domiciliar prolongada e presença de contraindicações para realizar quaisquer procedimentos do estudo. Indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e IMC, sem evidência de comorbidades clinicamente relevantes foram recrutados da comunidade para constituir o grupo controle realizando todos as avaliações em uma única visita.

5.3 Procedimentos

5.3.1 Testes de função pulmonar

Espirometria pré e pós- broncodilatador (salbutamol 400µg), volumes pulmonares estáticos por pletismografia de corpo inteiro e capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono por respiração única foram realizados utilizando-se sistema computadorizado (Masterscreen PFT System®, Carefusion, Yorba Linda, CA). Todos os testes foram realizados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* vigentes¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

5.3.2 Teste de exercício cardiopulmonar

O TECP foi realizado em cicloergômetro de freio eletrônico (Corival™, Lode, Groningen, Netherlands) utilizando-se um sistema computadorizado (Vmax Encore®, CareFusion, Yorba Linda, USA). O protocolo consistiu em um período de repouso em estado-estável seguido por uma fase de aquecimento sem carga de trabalho durante 2 minutos e após incrementos de 5-10 Watts/minuto até a exaustão (**Figura 12**). O incremento da carga foi definido conforme avaliação clínica tendo como objetivo uma duração de 8-12 minutos de exercício.

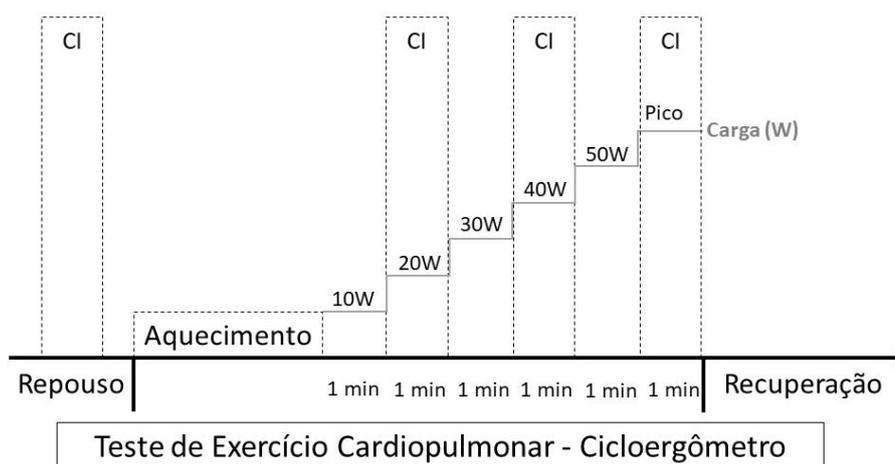


Figura 12. Protocolo de teste de exercício cardiopulmonar.

Abreviaturas: CI = capacidade inspiratória; W = Watts; min = minuto.

Medidas padrão de parâmetros cardiovasculares e respiratórios foram obtidas respiração-a-respiração e resumidas em médias de 20 segundos⁸¹. A SpO₂ (TakaokaOxicap[®], São Paulo, Brasil) e FC obtida por eletrocardiograma de 12 derivações (Vmax Encore[®], CareFusion, Yorba Linda, USA) foram mensuradas continuamente. Os volumes pulmonares operantes foram calculados a partir de medidas seriadas da CI¹⁸² no repouso, a cada dois minutos e no pico do exercício. A intensidade da percepção de dispneia e desconforto de membros inferiores foi quantificada através da escala modificada de Borg (**Anexo II**) no repouso, a cada dois minutos e no pico do exercício.

Conforme aceitação dos pacientes, um protocolo de exercício modificado foi proposto. Esse protocolo consistiu em um período de repouso em estado-estável seguido por um período de 2 minutos de aquecimento sem carga de trabalho e uma fase com incremento de carga. A fase incremental consistiu em acréscimo de 10 Watts a cada 3 minutos (estado-estável ou *quasi*-estado estável) até os 30 Watts seguido de um incremento de 10 Watts/minuto até a exaustão. Amostras de sangue capilar arterializado foram obtidas do lobo da orelha após aplicação de emulsão indutora de vasodilatação (Finalgon[®], GBm, Germany) durante o repouso e nos últimos 30 segundos de cada estágio até 30 W e no pico do exercício. Para assegurar uma vasodilatação adequada durante todo o teste de exercício foi realizado aquecimento contínuo do lobo da orelha por meio de toalha aquecida. Após a punção do lobo da orelha com lanceta de alto fluxo (Microtainer Quikheel[®], BD, New Jersey, USA), amostra de sangue foi coletada em tubo capilar pré-heparinizado (SafeClinitubes[®], Radiometer, Copenhagen, Denmark). As amostras foram apropriadamente acondicionadas em recipiente refrigerado e analisadas imediatamente após cada teste para determinar valores de PcO₂ e PcCO₂ (ABL, Radiometer, Copenhagen, Denmark) (**Figura 13**).

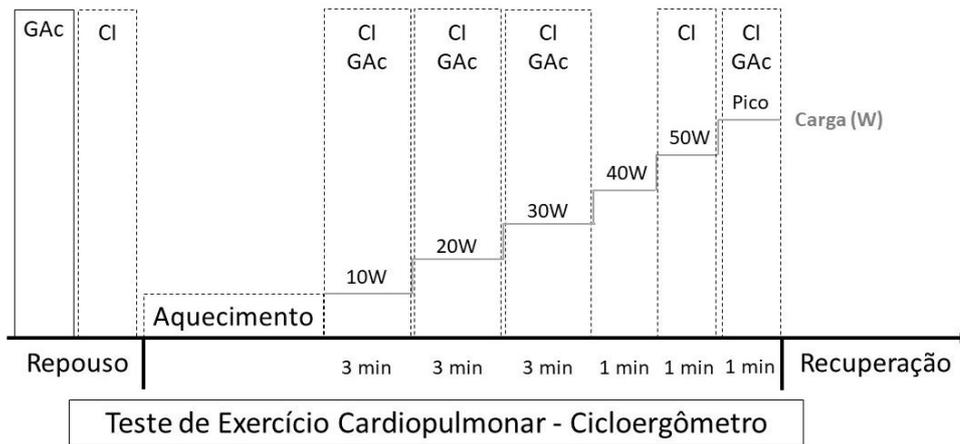


Figura 13. Protocolo de teste de exercício cardiopulmonar com coleta de sangue capilar arterializado.

Abreviaturas: GAc = gasometria capilar; CI = capacidade inspiratória; W = Watts; min = minuto.

No subgrupo de pacientes com medidas de gasometria capilar foram calculados valores de $P(A-a)O_2$ e V_D/V_T . A PAO_2 foi estimada utilizando a equação do gás alveolar ideal:

$$PAO_2 = FiO_2(P_{ATM} - P_{H_2O}) - \frac{PaCO_2[1 - FiO_2(1 - R)]}{R}$$

Onde FiO_2 é a fração inspirada de O_2 , P_{ATM} é a pressão atmosférica, P_{H_2O} é a pressão de vapor d'água em BTPS, e R é a razão de troca respiratória mensuradas no momento da coleta.

A relação V_D/V_T foi calculado usando a equação de Bohr modificada:

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2} - \frac{V_{Dm}}{V_T}$$

Onde $PECO_2$ é a pressão parcial expirada mista de CO_2 , e V_{Dm} é o volume da válvula respiratória e do bocal.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 2005;172(3):268-79. doi:10.1164/rccm.200503-483OE
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* Sep 2008;63 Suppl 5:v1-58. doi:10.1136/thx.2008.101691
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 15 2013;188(6):733-48. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 09 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 08 01 2020;202(3):e36-e69. doi:10.1164/rccm.202005-2032ST
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 05 01 2022;205(9):e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST
7. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 10 2019;381(18):1718-1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681
8. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 05 2021;9(5):476-486. doi:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
9. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 02 2020;8(2):147-157. doi:10.1016/S2213-2600(19)30341-8

10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 06 27 2019;380(26):2518-2528. doi:10.1056/NEJMoa1903076
11. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* Jan 2013;18(1):79-94. doi:10.1007/s10741-012-9332-0
12. Ferreira EV, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, et al. Optimizing the evaluation of excess exercise ventilation for prognosis assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* Nov 2014;21(11):1409-19. doi:10.1177/2047487313494293
13. Neder JA, Alharbi A, Berton DC, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD.* Aug 2016;13(4):416-24. doi:10.3109/15412555.2016.1158801
14. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J.* Mar 2017;49(3)doi:10.1183/13993003.02036-2016
15. Triantafillidou C, Manali E, Lyberopoulos P, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med.* 2013;2013:514817. doi:10.1155/2013/514817
16. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Kramer MR. The Prognostic Role of Ventilatory Inefficiency and Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care.* Aug 2016;61(8):1100-9. doi:10.4187/respcare.04471
17. Stubbe B, Ittermann T, Grieger A, Walther C, Gläser S, Ewert R. Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Prognostic Assessment of Patients with Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med.* Mar 14 2022;11(6)doi:10.3390/jcm11061609
18. van der Plas MN, van Kan C, Blumenthal J, Jansen HM, Wells AU, Bresser P. Pulmonary vascular limitation to exercise and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* Feb 2014;19(2):269-275. doi:10.1111/resp.12206
19. White ES, Borok Z, Brown KK, et al. An American Thoracic Society Official Research Statement: Future Directions in Lung Fibrosis Research. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 2016;193(7):792-800. doi:10.1164/rccm.201602-0254ST
20. Collard HR, Pantilat SZ. Dyspnea in interstitial lung disease. *Curr Opin Support Palliat Care.* Jun 2008;2(2):100-4. doi:10.1097/SPC.0b013e3282ff6336

21. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* Mar 31 2019;28(151)doi:10.1183/16000617.0100-2018
22. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* Dec 2018;27(150)doi:10.1183/16000617.0076-2018
23. Moon SW, Kim SY, Chung MP, et al. Longitudinal Changes in Clinical Features, Management, and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Nationwide Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 05 2021;18(5):780-787. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-451OC
24. Sesé L, Khamis W, Jeny F, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Med.* 06 2020;49(2):104023. doi:10.1016/j.lpm.2020.104023
25. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* Jul 07 2021;22(1):197. doi:10.1186/s12931-021-01791-z
26. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med.* Aug 06 2018;7(8)doi:10.3390/jcm7080201
27. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* Jan 2022;8(1)doi:10.1183/23120541.00597-2021
28. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:751181. doi:10.3389/fmed.2021.751181
29. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* Sep 2015;46(3):795-806. doi:10.1183/09031936.00185114
30. Collaborators GMAcOD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* Jan 10 2015;385(9963):117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
31. Jovanovic DM, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. *Respir Res.* May 27 2022;23(1):135. doi:10.1186/s12931-022-02033-6

32. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* Jan 08 2020;21(1):11. doi:10.1186/s12931-019-1271-z
33. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 08 2017;50(2)doi:10.1183/13993003.02419-2016
34. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 04 2018;15(4):460-469. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-288OC
35. Caro F, Buendía-Roldán I, Noriega-Aguirre L, et al. Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIPI): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Arch Bronconeumol.* Jun 04 2022;doi:10.1016/j.arbres.2022.04.007
36. Soares MR. Multicenter Registry of Interstitial Lung Diseases in Brazil. In: Pereira CAC, Botelho A, Gimenez A, et al, editors.: European Respiratory Journal; 2019. p. PA1373.
37. Kreuter M, Herth FJ, Wacker M, et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry--The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res Int.* 2015;2015:123876. doi:10.1155/2015/123876
38. Rufino R, Costa C, Accar J, et al. Incidence And Mortality Of Interstitial Pulmonary Fibrosis In Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:A1458.
39. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 09 03 2020;383(10):958-968. doi:10.1056/NEJMra2005230
40. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond).* Apr 2017;17(2):146-153. doi:10.7861/clinmedicine.17-2-146
41. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* Jul 04 2011;208(7):1339-50. doi:10.1084/jem.20110551
42. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 12 2019;15(12):705-730. doi:10.1038/s41584-019-0322-7

43. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* Mar 2015;24(135):102-14. doi:10.1183/09059180.00003214
44. Wémeau-Stervinou L, Perez T, Murphy C, Polge AS, Wallaert B. Lung capillary blood volume and membrane diffusion in idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* Apr 2012;106(4):564-70. doi:10.1016/j.rmed.2011.12.011
45. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* Feb 1991;143(2):219-25. doi:10.1164/ajrccm/143.2.219
46. Society AT, Society ER. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 2002;165(2):277-304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01
47. Lee CT. Multidisciplinary Meetings in Interstitial Lung Disease: Polishing the Gold Standard. *Ann Am Thorac Soc.* 01 2022;19(1):7-9. doi:10.1513/AnnalsATS.202108-979ED
48. Teoh AKY, Holland AE, Morisset J, et al. Essential Features of an Interstitial Lung Disease Multidisciplinary Meeting: An International Delphi Survey. *Ann Am Thorac Soc.* 01 2022;19(1):66-73. doi:10.1513/AnnalsATS.202011-1421OC
49. Richeldi L, Lauanders N, Martinez F, et al. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study. *ERJ Open Res.* Apr 2019;5(2)doi:10.1183/23120541.00209-2018
50. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, et al. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest.* 06 2018;153(6):1416-1423. doi:10.1016/j.chest.2018.03.026
51. Prasad JD, Mahar A, Bleasel J, et al. The interstitial lung disease multidisciplinary meeting: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology.* 10 2017;22(7):1459-1472. doi:10.1111/resp.13163
52. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-

cohort study. *Lancet Respir Med.* 07 2016;4(7):557-565. doi:10.1016/S2213-2600(16)30033-9

53. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology.* 11 2016;21(8):1438-1444. doi:10.1111/resp.12850

54. Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 15 2004;170(8):904-10. doi:10.1164/rccm.200402-147OC

55. Torres PPTe, Rabahi MF, Moreira MADc, Escuissato DL, Meirelles GSP, Marchiori E. Importance of chest HRCT in the diagnostic evaluation of fibrosing interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2021 2021;47(3):e20200096. doi:10.36416/1806-3756/e20200096

56. Collins BF, Luppi F. Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 06 2021;42(2):321-335. doi:10.1016/j.ccm.2021.03.008

57. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 04 2020;157(4):1030-1042. doi:10.1016/j.chest.2019.10.048

58. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 08 2021;160(2):e97-e156. doi:10.1016/j.chest.2021.03.066

59. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest.* 05 2017;151(5):1131-1140. doi:10.1016/j.chest.2016.06.019

60. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* Jul 2022;60(1)doi:10.1183/13993003.01499-2021

61. Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, et al. Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respirology.* 04 2022;27(4):294-300. doi:10.1111/resp.14231

62. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 04 2018;73(4):391-392. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210035

63. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology.* Oct 2014;19(7):952-9. doi:10.1111/resp.12348

64. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* Mar 2020;doi:10.1183/13993003.00085-2020
65. Wu W, Jordan S, Becker MO, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Ann Rheum Dis.* 09 2018;77(9):1326-1332. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213201
66. Boccabella C, Macaluso C, Kokosi M, et al. Pulmonary function trends predict mortality in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2018;52(Suppl. 62):OA2155.
67. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 2016;193(3):299-309. doi:10.1164/rccm.201504-0841OC
68. Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax.* Feb 1992;47(2):93-7. doi:10.1136/thx.47.2.93
69. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest.* Nov 1989;96(5):1036-42. doi:10.1378/chest.96.5.1036
70. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* Nov 2005;26(5):948-68. doi:10.1183/09031936.05.00035205
71. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004 May-Jun 2004;71(3):209-13. doi:10.1159/000077416
72. Hopkins SR. Ventilation/Perfusion Relationships and Gas Exchange: Measurement Approaches. *Compr Physiol.* 07 08 2020;10(3):1155-1205. doi:10.1002/cphy.c180042
73. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med.* 06 2019;40(2):405-420. doi:10.1016/j.ccm.2019.02.011
74. Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 01 2003;167(3):438-43. doi:10.1164/rccm.200202-135OC
75. ROUGHTON FJ, FORSTER RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in

- the lung capillaries. *J Appl Physiol.* Sep 1957;11(2):290-302. doi:10.1152/jappl.1957.11.2.290
76. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Quantification of oxygen exchange inefficiency in interstitial lung disease. *J Bras Pneumol.* Mar 08 2021;47(1):e20210028. doi:10.36416/1806-3756/e20210028
77. Gille T, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung diseases and the value of ventilatory efficiency. *Eur Respir Rev.* Dec 31 2021;30(162)doi:10.1183/16000617.0355-2020
78. Ward SA. Determinants of the physiological systems responses to muscular exercise in healthy subjects. *Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al, eds Clinical Exercise Testing (ERS Monograph).* European Respiratory Society; 2018:1-33:chap 1.
79. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc.* Jul 2017;14(Supplement_1):S3-S11. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-997FR
80. Neder JA, Berton DC, Rocha A, et al. Abnormal patterns of response to incremental CEPT. *Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al, eds Clinical Exercise Testing (ERS Monograph).* European Respiratory Society; 2018:34-58:chap 34.
81. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* Dec 31 2019;28(154)doi:10.1183/16000617.0101-2018
82. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* Feb 2016;47(2):429-60. doi:10.1183/13993003.00745-2015
83. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* Oct 30 2012;126(18):2261-74. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
84. Molgat-Seon Y, Guenette JA, Schaeffer MR, et al. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in fibrotic ILD. In: Palange P, Laveneziana P, Neder J, editors. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph).* Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 128–145.
85. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev.* Mar 31 2021;30(159)doi:10.1183/16000617.0187-2020

86. Laviolette L, Laveneziana P. Exercise testing in the prognostic evaluation of patients with lung and heart diseases. *Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al, eds Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. European Respiratory Society; 2018:222-234.
87. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 01 2009;179(5):402-7. doi:10.1164/rccm.200802-241OC
88. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med*. Nov 2005;99(11):1431-9. doi:10.1016/j.rmed.2005.03.007
89. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, D'Ovidio F, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respir Med*. 05 2017;126:59-67. doi:10.1016/j.rmed.2017.03.022
90. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 01 2001;164(7):1171-81. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2003140
91. Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respir Physiol Neurobiol*. Mar 15 2007;155(3):268-79. doi:10.1016/j.resp.2006.07.002
92. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. Jan 12 2022;23(1):9. doi:10.1186/s12931-021-01895-6
93. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol (1985)*. Aug 1990;69(2):407-18. doi:10.1152/jappl.1990.69.2.407
94. Weiner DA. Normal hemodynamic, ventilatory, and metabolic response to exercise. *Arch Intern Med*. Nov 1983;143(11):2173-5.
95. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:135. doi:10.3389/fcvm.2018.00135
96. Roman MA, Casaburi JD, Porszasz J, Casaburi R. Noninvasive assessment of normality of VD/VT in clinical cardiopulmonary exercise testing utilizing incremental cycle ergometry. *Eur J Appl Physiol*. Jan 2013;113(1):33-40. doi:10.1007/s00421-012-2407-8

97. Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, Sun XG, Wasserman K. Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest*. Sep 2007;132(3):977-83. doi:10.1378/chest.07-0619
98. Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *Am Rev Respir Dis*. Feb 1984;129(2 Pt 2):S17-20. doi:10.1164/arrd.1984.129.2P2.S17
99. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. Aug 1975;112(2):219-49. doi:10.1164/arrd.1975.112.2.219
100. Wasserman K, Van Kessel AL, Burton GG. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*. Jan 1967;22(1):71-85. doi:10.1152/jappl.1967.22.1.71
101. King TE, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 15 2001;164(6):1025-32. doi:10.1164/ajrccm.164.6.2001056
102. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol*. 2017;8:82. doi:10.3389/fphys.2017.00082
103. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. Apr 2011;16(3):451-8. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01909.x
104. Oliveira RKF, Waxman AB, Hoover PJ, Dellaripa PF, Systrom DM. Pulmonary Vascular and Right Ventricular Burden During Exercise in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 07 2020;158(1):350-358. doi:10.1016/j.chest.2020.02.043
105. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Sep 2007;132(3):998-1006. doi:10.1378/chest.06-3087
106. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. Sep 30 2022;31(165)doi:10.1183/16000617.0220-2021
107. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. Oct 11 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237

108. Panagiotou M, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* Jan 2017;26(143)doi:10.1183/16000617.0053-2016
109. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation.* Sep 24 2013;128(13):1470-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667
110. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol.* Mar 15 2016;6(2):897-943. doi:10.1002/cphy.c140049
111. Degani-Costa LH, Leverage B, Digumarthy SR, Eisman AS, Harris RS, Lewis GD. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* Sep 2015;46(3):738-49. doi:10.1183/09031936.00191014
112. Bush A, Busst CM. Cardiovascular function at rest and on exercise in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* Apr 1988;43(4):276-83. doi:10.1136/thx.43.4.276
113. Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsook AH, et al. Neurophysiological mechanisms of exertional dyspnoea in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 01 2018;51(1)doi:10.1183/13993003.01726-2017
114. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* Mar 2006;129(3):746-52. doi:10.1378/chest.129.3.746
115. Suzuki Y, Aono Y, Kono M, et al. Cause of mortality and sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy. *Respirology.* 02 2021;26(2):171-179. doi:10.1111/resp.13943
116. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 01 01 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
117. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* Jun 29 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
118. Faverio P, Fumagalli A, Conti S, et al. Sarcopenia in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study exploring prevalence, associated factors and diagnostic approach. *Respir Res.* Sep 03 2022;23(1):228. doi:10.1186/s12931-022-02159-7
119. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med.* Apr 2013;107(4):622-8. doi:10.1016/j.rmed.2012.12.013

120. Machado FVC, Bloem AEM, Schneeberger T, et al. Relationship between body composition, exercise capacity and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 10 2021;8(1)doi:10.1136/bmjresp-2021-001039
121. Mendes P, Wickerson L, Helm D, et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology.* Aug 2015;20(6):953-9. doi:10.1111/resp.12571
122. Fujita K, Ohkubo H, Nakano A, et al. Frequency and impact on clinical outcomes of sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2022 Jan-Dec 2022;19:14799731221117298. doi:10.1177/14799731221117298
123. Moon SW, Choi JS, Lee SH, et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res.* Feb 15 2019;20(1):35. doi:10.1186/s12931-019-1001-6
124. Nakano A, Ohkubo H, Taniguchi H, et al. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 02 11 2020;10(1):2312. doi:10.1038/s41598-020-59100-5
125. Farooqi MAM, O'Hoski S, Goodwin S, et al. Prevalence and prognostic impact of physical frailty in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respirology.* 07 2021;26(7):683-689. doi:10.1111/resp.14066
126. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* Jun 2005;127(6):2028-33. doi:10.1378/chest.127.6.2028
127. Guler SA, Hur SA, Lear SA, Camp PG, Ryerson CJ. Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Res.* Mar 12 2019;20(1):56. doi:10.1186/s12931-019-1019-9
128. Rahman I, Skwarska E, Henry M, et al. Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Free Radic Biol Med.* Jul 1999;27(1-2):60-8. doi:10.1016/s0891-5849(99)00035-0
129. de Paula WD, Rodrigues MP, Ferreira NMC, Passini VV, Melo-Silva CA. Noninvasive assessment of peripheral skeletal muscle weakness in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study with multiparametric MRI of the rectus femoris muscle. *Multidiscip Respir Med.* Jan 28 2020;15(1):707. doi:10.4081/mrm.2020.707
130. Molgat-Seon Y, Guler SA, Peters CM, et al. Pectoralis muscle area and its association with indices of disease severity in interstitial lung disease. *Respir Med.* 09 2021;186:106539. doi:10.1016/j.rmed.2021.106539

131. Wickerson L, Mathur S, Brooks D, et al. Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* Jan 2020;6(1)doi:10.1183/23120541.00083-2019
132. Jackson RM, Gómez-Marín OW, Ramos CF, et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung.* Jun 2014;192(3):367-76. doi:10.1007/s00408-014-9566-9
133. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* Nov 2013;144(5):1652-1658. doi:10.1378/chest.13-0806
134. Bringardner BD, Baran CP, Eubank TD, Marsh CB. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* Feb 2008;10(2):287-301. doi:10.1089/ars.2007.1897
135. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis.* May 2016;13(2):162-72. doi:10.1177/1479972315626014
136. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* May 2007;131(5):1448-53. doi:10.1378/chest.06-2784
137. Oshima A, Nishimura A, Chen-Yoshikawa TF, et al. Nutrition-related factors associated with waiting list mortality in patients with interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Clin Transplant.* 06 2019;33(6):e13566. doi:10.1111/ctr.13566
138. Hanada M, Ishimatsu Y, Sakamoto N, et al. Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea. *Respir Med.* 2020 Nov - Dec 2020;174:106184. doi:10.1016/j.rmed.2020.106184
139. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med.* Aug 31 2000;343(9):632-41. doi:10.1056/NEJM200008313430907
140. Korzeniewski B, Rossiter HB. Skeletal muscle biochemical origin of exercise intensity domains and their relation to whole-body $\dot{V}O_2$ kinetics. *Biosci Rep.* 08 31 2022;42(8)doi:10.1042/BSR20220798
141. Bye PT, Anderson SD, Woolcock AJ, Young IH, Alison JA. Bicycle endurance performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am Rev Respir Dis.* Dec 1982;126(6):1005-12. doi:10.1164/arrd.1982.126.6.1005

142. Holland AE. Functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: Looking beyond the lungs. *Respirology*. Aug 2015;20(6):857-8. doi:10.1111/resp.12581
143. Yu X, Li X, Wang L, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8498603. doi:10.1155/2019/8498603
144. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 01 01 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605
145. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3
146. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 05 2021;18(5):e12-e29. doi:10.1513/AnnalsATS.202102-146ST
147. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 02 01 2021;2:CD006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub4
148. Milne KM, Domnik NJ, Phillips DB, et al. Evaluation of Dynamic Respiratory Mechanical Abnormalities During Conventional CPET. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:548. doi:10.3389/fmed.2020.00548
149. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. Aug 1999;116(2):488-503. doi:10.1378/chest.116.2.488
150. Phillips DB, Collins S, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol*. 2020;11:659. doi:10.3389/fphys.2020.00659
151. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. Jan 2015;45(1):227-43. doi:10.1183/09031936.00039214
152. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 2015;191(12):1384-94. doi:10.1164/rccm.201501-0157OC

153. Risk C, Epler GR, Gaensler EA. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest*. Jan 1984;85(1):69-74. doi:10.1378/chest.85.1.69
154. Dempsey JA, Neder JA, Phillips DB, O'Donnell DE. The physiology and pathophysiology of exercise hyperpnea. *Handb Clin Neurol*. 2022;188:201-232. doi:10.1016/B978-0-323-91534-2.00001-1
155. Milne KM, Ibrahim-Masthan M, Scheeren RE, et al. Inspiratory neural drive and dyspnea in interstitial lung disease: Effect of inhaled fentanyl. *Respir Physiol Neurobiol*. 11 2020;282:103511. doi:10.1016/j.resp.2020.103511
156. Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol*. Oct 1982;100:175-93.
157. Forster HV, Haouzi P, Dempsey JA. Control of breathing during exercise. *Compr Physiol*. Jan 2012;2(1):743-77. doi:10.1002/cphy.c100045
158. Ward SA. Ventilation/carbon dioxide output relationships during exercise in health. *Eur Respir Rev*. Jun 30 2021;30(160)doi:10.1183/16000617.0160-2020
159. Ward SA. Commentary on "Mechanism of augmented exercise hyperpnea in chronic heart failure and dead space loading" by Poon and Tin. *Respir Physiol Neurobiol*. Oct 2013;189(1):203-10. doi:10.1016/j.resp.2013.07.004
160. Poon CS, Tin C. Mechanism of augmented exercise hyperpnea in chronic heart failure and dead space loading. *Respir Physiol Neurobiol*. Mar 2013;186(1):114-30. doi:10.1016/j.resp.2012.12.004
161. Poon CS. Exercise ventilation-CO₂ output relationship in COPD and heart failure: a tale of two abnormalities. *Respir Care*. Jul 2014;59(7):1157-9. doi:10.4187/respcare.03433
162. Whipp BJ. Control of the exercise hyperpnea: the unanswered question. *Adv Exp Med Biol*. 2008;605:16-21. doi:10.1007/978-0-387-73693-8_3
163. Whipp BJ. The bioenergetic and gas exchange basis of exercise testing. *Clin Chest Med*. Jun 1994;15(2):173-92.
164. Neder JA, Phillips DB, O'Donnell DE, Dempsey JA. Excess ventilation and exertional dyspnoea in heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. Jun 09 2022;doi:10.1183/13993003.00144-2022
165. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Network CRR. Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are Superior to Breathing Reserve

- in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD. *COPD*. 04 2019;16(2):174-181. doi:10.1080/15412555.2019.1631776
166. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur Respir J*. 02 2018;51(2)doi:10.1183/13993003.00860-2017
167. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med*. Jun 03 1971;284(22):1232-6. doi:10.1056/NEJM197106032842202
168. Robertson HT. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *Eur Respir J*. Jun 2015;45(6):1704-16. doi:10.1183/09031936.00137614
169. Wensel R, Georgiadou P, Francis DP, et al. Differential contribution of dead space ventilation and low arterial pCO₂ to exercise hyperpnea in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. Feb 2004;93(3):318-23. doi:10.1016/j.amjcard.2003.10.011
170. Rocha A, Arbex FF, Sperandio PA, et al. Excess Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure Overlap. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 11 15 2017;196(10):1264-1274. doi:10.1164/rccm.201704-0675OC
171. Farina S, Bruno N, Agalbato C, et al. Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 05 15 2018;259:178-182. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.023
172. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. Jul 31 2001;104(5):544-9. doi:10.1161/hc3101.093699
173. Phillips DB, Domnik NJ, Elbehairy AF, et al. Elevated exercise ventilation in mild COPD is not linked to enhanced central chemosensitivity. *Respir Physiol Neurobiol*. 02 2021;284:103571. doi:10.1016/j.resp.2020.103571
174. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 2014;370(22):2071-82. doi:10.1056/NEJMoa1402584
175. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 2014;370(22):2083-92. doi:10.1056/NEJMoa1402582

176. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. May 2011;377(9779):1760-9. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
177. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. Sep 22 2011;365(12):1079-87. doi:10.1056/NEJMoa1103690
178. Mélot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol*. Apr 2011;1(2):593-619. doi:10.1002/cphy.c090014
179. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 10 15 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
180. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 01 2017;49(1)doi:10.1183/13993003.00016-2016
181. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. Sep 2005;26(3):511-22. doi:10.1183/09031936.05.00035005
182. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med*. 2013;2013:956081. doi:10.1155/2013/956081

8. CONCLUSÕES

O presente estudo avaliou os mecanismos fisiopatológicos do EEV em pacientes com DPI fibrosante crônica e expôs suas consequências deletérias nesta doença já amplamente acometida por importante limitação ventilatória. A incapacidade de reduzir o espaço morto ventilado e a hipoxemia progressiva induzida pelo exercício estão diretamente associadas ao EEV. A hiperventilação alveolar, apesar de parecer um mecanismo relevante ao repouso, não manteve sua influência durante o exercício mesmo em vigência de estímulo hipóxico. Os pacientes com EEV apresentaram como consequência constrição ventilatória mecânica mais precoce e pronunciada resultando em maior demanda ventilatória.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intolerância ao exercício na DPI fibrosante crônica é uma característica importante que leva à inatividade e descondição físico progressivos. Suas causas são multifatoriais e seus mecanismos subjacentes e contribuição relativa de cada um dos fatores envolvidos ainda são apenas parcialmente compreendidos. Embora nas últimas décadas os avanços diagnósticos e terapêuticos tenham apresentado um impacto positivo considerável no que concerne à progressão da doença, características clínicas como dispneia e intolerância ao exercício permanecem sendo importantes fatores limitantes na realização de atividades de vida diária e na qualidade de vida dessa população.

O EEV mostrou-se um mecanismo fisiopatológico crítico presente em uma parcela considerável dos pacientes com DPI fibrosante crônica apresentando consequências deletérias importantes. Parece claro que estratégias que possam mitigar essa ventilação demasiadamente excessiva durante o exercício possam resultar em alívio da dispneia nessa população já limitada em sua capacidade de ventilar sem esse interveniente. Demonstrar que o V_D/V_T e a hipoxemia induzida pelo exercício desempenham papéis relevantes no mecanismo fisiopatológico relacionado ao EEV nos permite traçar estratégias terapêuticas focadas em melhorar ou evitar a progressão da incompatibilidade entre ventilação/perfusão e atenuar a hipoxemia ao exercício a fim de mitigar as consequências do EEV em pacientes com DPI fibrosante crônica. Enquanto esses dois primeiros mecanismos possam ser prioritariamente atendidos por estratégias que reduzam a instalação e progressão da inflamação e fibrose nas áreas de troca gasosa, intervenções que reduzam ou impeçam o desenvolvimento de hipoxemia induzida pelo exercício representam alternativas que podem melhorar os sintomas, qualidade de vida e intensificar tentativas de aumento dos níveis de atividade e exercício físico por meio de programas de reabilitação pulmonar.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO I: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes e Consequências do Excesso Ventilatório Durante o Exercício em Indivíduos com Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante

Pesquisador: Danilo Cortozi Berton

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69699817.9.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: FIPE/HCPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.314.646

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo cujo objetivo é investigar os determinantes fisiológicos e as consequências clínicas do Excesso Ventilatório Durante o Exercício (EEV) durante teste de exercício incremental em cicloergômetro em pacientes com Doença Pulmonar Intersticial (DPI) Fibrosante crônica. Serão incluídos 15 participantes com diagnóstico de DPI fibrosante crônica em dois centros de pesquisa (Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS/Brasil) e Queen's University (Kingston/Ontario/Canada)) e 15 indivíduos pareados por sexo e idade e sem evidência de doença pulmonar e/ou cardíaca como controles. Todos participantes realizarão testes de função pulmonar em repouso (espirometria, pletismografia de corpo inteiro e teste de difusão pulmonar do monóxido de carbono), avaliação da quimiossensibilidade ao CO₂ (método de Duffin modificado) e teste de exercício cardiopulmonar com medidas de trocas gasosas, ventilatórias, sensório-perceptivas e respostas de gases sanguíneos arterializados (capilar) em duas visitas experimentais. Baseado em estudos prévios do grupo que empregaram metodologia semelhante, considera-se que esse tamanho amostral será suficiente para detectar uma diferença no pico do exercício entre os grupos na razão VD/VT de $0,12 \pm 0,09$ ou na $PcCO_2$ de 11 ± 4 mmHg (20) (ou ambos, dependendo do mecanismo subjacente do EEV em pacientes com DPI) considerando um p80%.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.314.646

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar os determinantes fisiológicos e as consequências clínicas do excesso ventilatório no exercício (EEV) durante o exercício incremental em cicloergômetro em pacientes com DPI fibrosante crônica.

Objetivo Secundário:

Comparar entre indivíduos com DPI fibrosante e controles saudáveis:

1. A resposta ventilatória ao exercício conforme a demanda metabólica (VE/ VCO₂);
2. O comportamento da relação VD/VT e P_cCO₂ no repouso e exercício;
3. O padrão ventilatório (VT e frequência respiratória), intensidade da dispneia (escala de Borg modificada) e capacidade de exercício (Watts).
4. A quimiossensibilidade ao CO₂ em repouso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores: Riscos: O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é considerado um exame de baixo risco, no entanto, durante a realização do mesmo o paciente pode apresentar cansaço, dispneia, tontura, angina, arritmia e palpitação sendo o teste imediatamente interrompido. A fim de minimizar riscos, o paciente permanecerá monitorizado por eletrocardiograma durante todo o TECP e o procedimento será acompanhado por um médico. Os demais procedimentos do estudo oferecem riscos mínimos como sensação de claustrofobia durante a pletismografia de corpo inteiro; sensações de dispneia e tontura durante a espirometria e teste modificado de Duffin; sensação de desconforto durante a coleta de sangue arterializado.

Benefícios: Os participantes do estudo terão como benefícios a identificação de possíveis determinantes do EEV observado nesses pacientes bem como informações sobre sua capacidade de exercício e possíveis fatores limitantes relacionados à mesma. A identificação destes poderá indicar áreas de intervenção que sejam capazes de promover melhora nos sintomas e qualidade de vida de pacientes com DPI fibrosante. Na presença de alterações nos exames realizados, será comunicado o médico assistente do paciente e os resultados dos exames serão disponibilizados ao mesmo a fim de definir possíveis intervenções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto acadêmico, bem elaborado que visa investigar os determinantes fisiológicos e as consequências clínicas do EEV durante teste de exercício incremental em cicloergômetro em pacientes com DPI fibrosante crônica. Os pesquisadores esperam com este estudo que os

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.314.646

pacientes apresentarão EEV durante o exercício em relação aos controles em virtude de maior VD alveolar, menor VT durante o exercício, menor PaCO₂ e maior quimiossensibilidade central ao CO₂.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.169.391 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 26/09/2017. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLEs de 26/09/2017 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_937642.pdf	26/09/2017 18:17:29		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.docx	26/09/2017	Franciele Plachi	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.314.646

Outros	Carta_resposta_CEP.docx	18:14:34	Franciele Plachi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido_CEP.docx	26/09/2017 16:44:39	Franciele Plachi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles.docx	26/09/2017 16:40:23	Franciele Plachi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pacientes.docx	26/09/2017 16:40:05	Franciele Plachi	Aceito
Outros	delegacao_funcoes_ASSINADO_GPPG HCPA.pdf	13/06/2017 12:39:21	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Cronograma	Cronograma_EEVemDPI.pdf	09/06/2017 12:08:58	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_PlataformaBR_EEV_DPI 2017.pdf	09/06/2017 11:59:55	Danilo Cortozi Berton	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Outubro de 2017

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

10.2 ANEXO II: Escala de Borg modificada

Escala de Borg Modificada	
0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

10.3 ANEXO III: Escala de dispneia modificada *Medical Research Council*

Grau	Sintomatologia
0	Eu só sinto falta de ar com exercícios intensos
1	Eu só sinto falta de ar quando apresso o passo ou quando subo ladeiras ou escadas
2	Eu preciso parar algumas vezes quando ando no plano no meu próprio ritmo ou caminho mais devagar que pessoas da minha idade
3	Paro para respirar ao caminhar próximo de 100 metros no plano ou depois de alguns minutos
4	Sinto falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho

11. APÊNDICES

11.1 APÊNDICE I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do CAAE: 69699817.9.0000.5327

Título do Projeto: Determinantes e consequências do excesso ventilatório durante o exercício em indivíduos com Doença Pulmonar Intersticial fibrosante

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar possíveis mecanismos causadores da resposta ventilatória aumentada durante o exercício observada em pacientes com Doença Pulmonar Intersticial (DPI) fibrosante e suas consequências clínicas. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes com DPI fibrosante apresentam dispneia crônica e intolerância ao exercício, sintomas debilitantes que prejudicam a qualidade de vida. A resposta ventilatória aumentada durante o exercício impacta negativamente na sobrevida e reforça os sintomas de dispneia e intolerância ao exercício. Determinar quais fatores são responsáveis pela resposta ventilatória aumentada poderá contribuir para definir qual o manejo mais efetivo para melhora dos sintomas e sobrevida.

Se você aceitar participar da pesquisa, o tempo de sua participação no estudo será de 2 dias agendados previamente e os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Em um primeiro dia, o(a) senhor(a) realizará um breve exame físico, seu histórico médico será anotado e o senhor(a) responderá a um questionário sobre sintomas da doença e atividades de vida diária. Testes de função pulmonar em repouso também serão realizados onde será possível avaliar alterações funcionais no seu sistema respiratório. O tempo de participação no primeiro dia da pesquisa será de aproximadamente 2 horas e serão realizados os seguintes exames:

- Espirometria com broncodilatador: mede a sua capacidade de esvaziar os pulmões. Será solicitado ao(a) senhor(a) puxar o ar lentamente e soltar com força o ar do pulmão repetidas vezes com intervalos entre as repetições. Para excluir a presença alterações ventilatórias de origem obstrutiva o(a) senhor(a) receberá um broncodilatador inalatório (salbutamol 400 µg) e repetirá as manobras descritas acima após 20 minutos da administração do medicamento.

- Difusão de monóxido de carbono: determina o grau de eficácia que o gás se transfere dos pulmões para o sangue. Será solicitado ao(a) senhor(a) uma única respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de monóxido de carbono. Para assegurar um resultado correto o teste será realizado duas vezes.

- Pletismografia de corpo inteiro: permite calcular a quantidade de ar que está dentro do tórax. O(a) senhor(a) será posicionado dentro de uma cabine fechada com as paredes de vidro transparente onde vai respirar através de um bocal. Será solicitado a realização de várias manobras ventilatórias, de esforço variável permitindo calcular as variações dos seus volumes pulmonares.

Em um segundo dia, serão realizados teste de exercício cardiopulmonar com análise dos gases da respiração (oxigênio e gás carbônico) no sangue que permitirão avaliar sua capacidade e eficiência em fazer exercício físico, sendo necessário em torno de 1 hora para a realização dos exames:

- Teste de exercício cardiopulmonar: avalia sua capacidade de exercitar-se. O(a) senhor(a) será posicionado em uma bicicleta ergométrica e realizará um período de aquecimento sem carga, após ficará cada vez mais pesado pedalar a cada minuto até o limite máximo de sua tolerância. Durante o teste o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço, falta de ar, tontura, dor no peito, palpitação. Ao sentir um desses sintomas o teste poderá ser imediatamente interrompido. Durante o teste, o(a) senhor(a) será monitorizado por equipamento de eletrocardiograma e acompanhado por um médico para minimizar possíveis riscos.

- Gases sanguíneos arterializados (oxigênio e gás carbônico): faremos uma picada no lobo da sua orelha para coletar uma gota de sangue após aplicação de emulsão vasodilatadora no repouso e cinco vezes durante o exercício. O exame não oferece riscos significativos, no entanto o(a) senhor(a) pode sentir sensação de desconforto leve (prurido, queimação, dor) na orelha.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são falta de ar, tontura, sensação de claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados) e prurido, queimação e/ou dor no lóbulo da orelha.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são fornecer informações sobre sua capacidade de exercício bem como avaliar mecanismos que podem contribuir de forma importante para sua falta de ar durante o exercício ou durante a realização de suas atividades de vida diária. Na presença de alterações em qualquer um dos exames realizados, seu médico assistente será informado e os

resultados dos exames serão disponibilizados para que o mesmo possa avaliar a necessidade de adoção de medidas terapêuticas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Danilo Cortozi Berton, pelo telefone 51 3359-8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

Local e Data: _____

11.3 APÊNDICE III: Artigos publicados

11.3.1 Artigo 1

Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonar disease (COPD)–heart failure coexistence

Franciele Plachi¹, Fernanda M. Balzan¹, Renata A. Sanseverino¹, Dora V. Palombini¹, Renata D. Marques^{1,2}, Nadine O. Clausell¹, Marli M. Knorst¹, J. Alberto Neder², Danilo C. Berton^{1,2}

¹Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

²Queen's University & Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada.

Author for correspondence:

Danilo C. Berton

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA)

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2050, CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: dberton@hcpa.edu.br

Cite this article: Plachi F, Balzan FM, Sanseverino RA, Palombini DV, Marques RD, Clausell NO, Knorst MM, Neder JA, Berton DC. (2018) Characteristics associated with mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–heart failure coexistence. *Primary Health Care Research & Development* 19: 570–574. doi: 10.1017/S1463423618000117

Abstract

Aim: To investigate if cardiac/pulmonary functional tests and variables obtained from clinical practice (body mass index, dyspnea, functional class, clinical judgment of disability to perform an exercise test and previous hospitalization rate) are related to mortality in patients with overlap chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF).

Background: Although the coexistence of COPD and CHF has been growingly reported, description of survival predictors considering the presence of both conditions is still scarce.

Methods: Using a cohort design, outpatients with the previous diagnosis of COPD and/or CHF that performed both spirometry and echocardiography in the same year were followed-up during a mean of 20.9 ± 8.5 months.

Findings: Of the 550 patients initially evaluated, 301 had both spirometry and echocardiography: 160 (53%) with COPD on isolation; 100 (33%) with CHF on isolation; and 41 (14%) with overlap. All groups presented similar mortality: COPD 17/160 (11%); CHF 12/100 (12%); and overlap 7/41 (17%) ($P=0.73$). In the overlap group ($n=41$), inability to exercise and hospitalization rate were the unique parameters associated with higher mortality (seven events) in univariate analyses. In conclusion, inability to exercise and hospitalization rate emerged as the unique parameters associated with mortality in our sample.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease; heart failure; hospitalization; exercise; survival.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) are main causes of dyspnea and exercise intolerance, being highly prevalent in the general elderly population (van Mourik *et al.*, 2014). The coexistence of both diseases is common but often unrecognized. Considering the overlap in signs and symptoms, one condition frequently pass unnoticed once the another disease has been previously diagnosed. This was showed by previous studies describing a high prevalence of unknown CHF in COPD (McCullough *et al.*, 2003; Rutten *et al.*, 2005; Beghé *et al.*, 2013) and vice versa (Macchia *et al.*, 2012; Boschetto *et al.*, 2013). Accordingly, additional investigational tools, such as spirometry and echocardiography, are required for an adequate diagnosis.

Beyond the diagnostic challenge, the overlap of COPD and CHF has been associated with increased morbidity, poor quality of life and greater utilization of healthcare resources. Moreover, overlap frequently compounds with other systemic co-morbidities contributing to poor prognosis (Rutten *et al.*, 2005; Macchia *et al.*, 2012).

Despite the interest in the interactions between both diseases has recently grown (Fabbri *et al.*, 2008; Rutten, 2013), description of survival predictors are still scarce (Alencar *et al.*, 2016). While cardiopulmonary exercise testing (CPET)-derived parameters have demonstrated key prognostic significance in patients with COPD (Oga *et al.*, 2003; Neder *et al.*, 2016), CHF (Mancini *et al.*, 1991; Poggio *et al.*, 2010) and both diseases (Alencar *et al.*, 2016), we must acknowledge that overlap patients are usually extremely frail and frequently never become stable enough to perform an exercise test (Arbex *et al.*, 2016).

In COPD, the severity of the baseline disease is closely related to the severity of exacerbations, that is patients with severe disease are more likely to be hospitalized due to an exacerbation. In the long term, patients who experience severe exacerbations have an increased risk of more severe exacerbations in the future (Garcia-Aymerich *et al.*, 2001; Donaldson *et al.*, 2003). The coexistence with cardiac disease may influence the severity of an exacerbation. In fact, COPD patients with cardiac disease present increased risk of hospitalization due to an exacerbation (Miravittles *et al.*, 2000) and an increased risk of mortality (Antonelli Incalzi *et al.*, 1997; Macchia *et al.*, 2012).

The main objective of the present study, therefore, was to investigate if markers of disease severity obtained from clinical practice (body composition, dyspnea, functional class, inability to perform a clinical exercise testing and previous hospitalization rate: Boeck *et al.*, 2016), would be associated with higher risk of mortality beyond cardiac/lung function tests in patients with overlap COPD and CHF. Second, we aim to describe the prevalence and mortality rate of the coexistence of COPD+CHF in outpatient subjects.

Methods

Design

Retrospective cohort study

All patients managed in the COPD and CHF outpatient clinic at our institution presenting both spirometry and echodopplercardiography during the year of 2014 were included. Their vital status was followed-up until May 2016. All data were obtained from an electronic medical record system [AGHweb[®]; Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil], which contains the full medical history of the subjects attended at our institution. Functional parameters, number of hospitalizations within the previous year, clinical assessment and other predictors of the outcome were evaluated at baseline (study inclusion). The study was approved by the Research Ethics Committee (No. 14-0513) and, due to its retrospective nature, the obtention of informed consent was waived.

Participants

The main inclusion criteria for COPD were previously established clinical diagnosis, current or previous smoking >10 pack-year, plus spirometric evidence of post-bronchodilator expiratory airflow obstruction [forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity (FVC)<0.7] (Vogelmeier *et al.*, 2017). CHF diagnosis was based on presence of Framingham criteria (Ho *et al.*, 1993) plus left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% measured by echocardiography. Subjects with both diagnoses (COPD + CHF) comprise the 'overlap' group. Charlson comorbidity index was calculated (Charlson *et al.*, 1987), and pulmonary and cardiovascular medication was recorded.

Measurements

Lung function

Spirometry was obtained (CPF®; Eric Jaeger, GmbH, Würzburg, Germany) according to international standards (Miller *et al.*, 2005). Echocardiogram Bidimensional transthoracic echocardiogram on M-mode (EnVisor C; Philips, Bothell, WA, USA) was performed according to the American Society of Echocardiography guidelines (Lang *et al.*, 2015).

Modified Medical Research Council (mMRC) scale

Patients had to grade their self-perceived dyspnea by using predefined statements ranging from dyspnea only with strenuous exercise (0) to dyspnea to leave the house or when dressing or undressing (Bestall *et al.*, 1999).

Functional capacity

It was evaluated by the New York Heart Association (NYHA) scale (Dolgin *et al.*, 1994), a four-level classification based on a patient's symptoms to perform graded physical activities.

Hospitalization rate

The number of hospitalizations due to COPD and/or CHF decompensation was recorded from the year preceding each patient inclusion (Müllerova *et al.*, 2015).

Inability to perform a CPET

This parameter was defined by researchers' agreement (F.P. and D.C.B.) based on the clinical report and related complementary tests at study inclusion considering that the patient would not be able to perform a clinical exercise test for some reason (except social or cognitive).

Statistical analyses

Continuous data are presented as mean±SD, while categorical data as number (%). Overlap patients were contrasted by nonpaired t or Mann–Whitney's test or a χ^2 test for differences in proportions according their vital status at the end of follow-up. Univariate logistic regression analyses were performed to assess parameters at study

inclusion [age, body mass index, FEV₁ (% of predicted); FVC (% predicted); FEV₁/FVC ratio; LVEF; mMRC; NYHA functional class; hospitalization rate; and inability to exercise] associated with mortality. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$. Receiver-operating characteristics (ROC) curve analysis selected the optimal threshold values for event prediction (MedCalc® for Windows, v.14.12.0, Ostend, Belgium). All remaining statistical analyses were performed using SPSS® statistical package (v.22.0.0.1, Chicago, USA).

Results

During the year of baseline assessment for inclusion (2014), 550 patients were evaluated. Of these, 301 had both spirometry and echocardiography: 160 (53%) with COPD on isolation; 100 (33%) with CHF on isolation; and 41 (14%) with overlap COPD plus CHF. The mean follow-up of the present cohort was 20.9 ± 8.5 months, with similar mortality among the groups: COPD 17/160 (11%); CHF 12/100 (12%); and CHF–COPD 7/41 (17%) ($P = 0.73$).

The baseline characteristics of the overlap group was compared according to survival status as presented in Table 1. On average, they presented moderate dyspnea and functional capacity reduction, high prevalence of other co-morbidities and moderate-to-severe reduction in FEV₁ (Vogelmeier *et al.*, 2017).

The proportion of patients with inability to perform a clinical exercise test [4/7 (57%) versus 6/34 (18%); $P = 0.03$] was higher among non-survivors. The main reasons to consider a patient unable to perform an exercise test were: moderate-to-severe dyspnea at rest ($n = 4$); intolerance to walk less than few meters ($n = 2$); excessive lower limb pain ($n = 2$), intolerable exercise angina with clinical optimized treatment and without indication/condition to invasive treatment ($n = 2$). The hospitalization rate also tended to be higher among non-survivors (2.29 ± 1.98 versus 0.74 ± 0.99 ; $P = 0.08$).

Accordingly, inability to exercise (nominal variable: yes/no) and hospitalization rate (ordinal variable: number of hospitalizations in the year preceding study inclusion) were associated with higher mortality (Table 2). Although the proportion of patients on β -blocker therapy was significantly higher among survivors (Table 1), no association was found between the use of β -blockers and survival ($P > 0.05$).

ROC curve analysis [area under the curve (95% CI)=0.794 (0.639–0.904); $P<0.001$] showed absence of hospitalizations as having a 100% sensitivity and >2 hospitalizations/year with 91% of specificity to predict mortality.

Discussion

The present study suggests that the history of previous COPD and/or CHF-related hospitalizations and clinical judgment of exercise incapacity to perform an exercise test may be potential predictors of future risk of death in patients with COPD plus CHF coexistence. Classical parameters of lung and heart function, as well as dyspnea and clinical functional capacity, were not associated with mortality in this group. Of particular clinical relevance, >2 hospitalizations in the preceding year before study inclusion were highly specific for a bad outcome (just 9% of false positive).

There are several therapeutic options to improve survival in each disease on isolation. The main challenge is to improve their utilization (Bender, 2014; Thorvaldsen *et al.*, 2016). Some of these options, however, are expensive and of limited availability.

Therefore, optimal identification of patients with increased risk of mortality or more suitable for a given intervention is of clear relevance (DeCamp *et al.*, 2006; Lund *et al.*, 2010). Notwithstanding, despite the growing aged population with the coexistence of both conditions (Fabbri *et al.*, 2008; Rutten, 2013) and the reciprocal modulation of the diseases (Apostolo *et al.*, 2015; Arbex *et al.*, 2016), prognostic studies in the context of coexistent diseases are still scarce in the literature.

Interestingly, clinical and physiological parameters currently incorporated in several prognostic models recommended by specific COPD (Vogelmeier *et al.*, 2017) and CHF (Yancy *et al.*, 2013) guidelines were not associated with mortality. Although our best efforts to include the highest number of patients, our sample is underpowered to detect some associations between baseline parameters and mortality depending on the magnitude of the association (Hsieh, 1989). Confirming the diagnosis of both diseases needs complementary exams and the usual more severe clinical condition of these patients challenges the recruitment and follow-up for research. Accordingly, the average sample size of the majority of previous studies in the scarce literature available is similar to ours (Rutten *et al.*, 2005; Beghé *et al.*, 2013; Boschetto *et al.*, 2013; Alencar *et al.*, 2016). Even though, some statistically significant associations were found. The small number of deaths in the present study, however, precludes the performance of

multivariate logistic regression analyses evaluating the independent significance of these associations. We can verify, on the other hand, that these currently observed significant predictors have higher odds ratio to predict mortality than those without statistical significance (Hsieh, 1989) and represent potential candidates to refine survival models of COPD + CHF in next studies. If our results are confirmed in the future, from a clinical perspective, overlap patients presenting hospitalization(s) in the previous year and/or a clinical judgment of incapacity to perform an exercise test may be at high risk and considered potential candidates for add-on therapeutic options or palliation. For those able to exercise and, when available, a CPET could be performed in order to improve risk stratification (Mancini *et al.*, 1991; Oga *et al.*, 2003; Poggio *et al.*, 2010; Alencar *et al.*, 2016; Neder *et al.*, 2016).

Finally, it was shown that even in stable outpatient subjects, the coexistence of COPD and CHF should not be neglected (14% in the present sample). Patients initially diagnosed with one disorder even without clear evidence of the other may pass unnoticed, once they share clinical, etiological and epidemiological factors (Fabbri *et al.*, 2008; Rutten, 2013). Notwithstanding, the mortality rate was not significantly different among the groups (COPD =11%; CHF=12%; overlap =17%), possibly related to an underpowered sample (Macchia *et al.*, 2012).

To conclude, hospitalization rate and clinical judgment of incapacity to perform an exercise test were the unique investigated parameters associated with mortality in our sample. Nevertheless, the lack of association between other variables and mortality may be resultant of an underpowered sample.

Acknowledgments. The authors are thankful to all healthcare professionals who work in the care of COPD and heart failure patients in the outpatient clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and to the research unit (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação; GPPG) of HCPA due to statistical analysis support.

Financial Support. This study was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clinicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CAPES, Brazil).

Conflicts of Interest. The authors report no conflicts of interest.

References

- Alencar MC, Arbex FF, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, Hirai DM, Mancuso F, Berton DC, Borghi-Silva A, Almeida D, O'Donnell DE and Neder JA** (2016) Does exercise ventilatory inefficiency predict poor outcome in heart failure patients with COPD?. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 36, 454–459.
- Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B and Pistelli R** (1997) Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 10, 2794–2800.
- Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, Agalbato C, Molle R, Popovic D, Bussotti M, Internullo M, Sciomer S, Bonini M, Alencar MC, Godinas L, Arbex F, Garcia G, Neder JA and Agostoni P** (2015) Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *International Journal of Cardiology* 189, 134–140.
- Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, Hirai DM, Mancuso F, Berton DC, Borghi-Silva A, Almeida DR, O'Donnell DE and Neder JA** (2016) Exercise ventilation in COPD: influence of systolic heart failure. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13, 693–699.
- Beghé B, Verduri A, Bottazzi B, Stendardo M, Fucili A, Balduzzi S, Leuzzi C, Papi A, Mantovani A, Fabbri LM, Ceconi C and Boschetto P** (2013) Echocardiography, spirometry, and systemic acute-phase inflammatory proteins in smokers with COPD or CHF: an observational study. *PLOS ONE* 8, e80166.
- Bender BG** (2014) Nonadherence in chronic obstructive pulmonary disease patients: what do we know and what should we do next? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 20, 132–137.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW and Wedzicha JA** (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54, 581–586.
- Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, Blasi F, Kostikas K, Boersma W, Milenkovic B, Louis R, Lacombe A, Djamin R, Aerts J, Torres A, Rohde G, Welte T, Martinez-Camblor P, Rakic J, Scherr A, Koller M, van der Palen J, Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, Miravittles M, Celli BR, Tamm M and Stolz D** (2016) Prognostic assessment in

COPD without lung function: the B-AE-D indices. *European Respiratory Journal* 47, 1635–1644.

Boschetto P, Fucili A, Stendardo M, Malagù M, Parrinello G, Casimirri E, Potena A, Ballerin L, Fabbri LM, Ferrari R and Ceconi C (2013) Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 18, 125–130.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40, 373–383.

DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM, McKenna RJ and Group NR (2006) Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 82, 197–206; discussion 206–207.

Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R and Levin RI (1994) Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston: Lippincott Williams and Wilkins.

Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM and Wedzicha JA (2003) Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *European Respiratory Journal* 22, 931–936.

Fabbri LM, Luppi F, Beghé B and Rabe KF (2008) Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 31, 204–212.

Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, Antó JM and Investigators E (2001) Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164, 1002–1007.

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB and Levy D (1993) The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 22 (Suppl A), 6A–13A.

Hsieh FY (1989) Sample size tables for logistic regression. *Statistics in Medicine* 8, 795–802.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults:

an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 16, 233–270.

Lund LH, Matthews J and Aaronson K (2010) Patient selection for left ventricular assist devices. *European Journal of Heart Failure* 12, 434–443.

Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M and Tognoni G (2012) Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *European Respiratory Journal* 39, 51–58.

Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH and Wilson JR (1991) Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83, 778–786.

McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, McCord J, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS and Investigators BMS (2003) Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Academic Emergency Medicine* 10, 198–204.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J and Force AET (2005) Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 26, 319–338.

Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F and Segú JL (2000) Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 67, 495–501.

Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A and Anzueto A (2015) Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 147, 999–1007.

Neder JA, Alharbi A, Berton DC, Alencar MC, Arbex FF, Hirai DM, Webb KA and O'Donnell DE (2016) Exercise ventilatory inefficiency adds to lung function in predicting mortality in COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13, 416–424.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S and Hajiro T (2003) Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167, 544–549.

Poggio R, Arazi HC, Giorgi M and Miriuka SG (2010) Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *American Heart Journal* 160, 1004–1014.

Rutten FH (2013) Diagnosis and management of heart failure in COPD. *European Respiratory Monograph* 59, 50–63.

Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW and Hoes AW (2005) Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Heart Journal* 26, 1887–1894.

Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, Edner M and Lund LH (2016) Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *European Journal of Heart Failure* 18, 503–511.

van Mourik Y, Rutten FH, Moons KG, Bertens LC, Hoes AW and Reitsma JB (2014) Prevalence and underlying causes of dyspnoea in older people: a systematic review. *Age and Ageing* 43, 319–326.

Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA and Agustí A (2017) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195, 557–582.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ and Wilkoff BL. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 62, e147–e239.

Table 1. Clinical and functional baseline parameters of the overlap chronic obstructive pulmonary disease + chronic heart failure group according vital status during the follow-up period.

	Survival	
	No (<i>n</i> = 7)	Yes (<i>n</i> = 34)
Age (years)	69.6 ± 13.1	66.9 ± 11.1
Male	3 (43)	25 (74)
BMI (kg/m²)	25.3 ± 7.4	25.7 ± 5.3
mMRC dyspnea	2.5 ± 1.4	1.8 ± 1.4
NYHA	2.0 ± 1.0	2.0 ± 0.8
Etiology		
Ischemic cardiomyopathy	–	14 (41)
Idiopathic cardiomyopathy	5 (71)	7 (20)
Hypertensive cardiomyopathy	1 (14)	4 (12)
Alcoholic cardiomyopathy	–	4 (12)
Valvular heart disease	–	1 (3)
Post-chemotherapy cardiomyopathy	–	1 (3)
Two or more etiologies	1 (14)	3 (9)
Cardiovascular risk factors		
Smoking history, pack-years (% current smokers)	42 ± 26 (14)	59 ± 31 (18)
Hypertension	3 (43)	16 (47)
Coronary disease	1 (14)	14 (41)
Diabetes	2 (29)	7 (20)
Stroke	1 (14)	3 (9)
Peripheral vascular disease	–	2 (6)
Other conditions		
Cancer	1 (14)	3 (9)
Charlson comorbidity index		

Low (1–2)	–	1 (3)
Moderate (3–4)	–	8 (23)
High (≥ 5)	7 (100)	25 (74)
Treatment		
ACE inhibitor	5 (71)	30 (88)
β -Blocker	2 (29)	24 (71)*
Angiotensin II receptor antagonist	2 (29)	4 (12)
Mineralocorticoid receptor antagonist	2 (29)	10(29)
Diuretic	5 (71)	31 (91)
Statin	4 (57)	22 (65)
Digitalis	3 (43)	21 (62)
Inhaled corticosteroid	4 (57)	16 (47)
Short-acting bronchodilator	4 (57)	15 (44)
LABA	4 (57)	14 (41)
LAMA	7 (100)	1 (3)
Post-bronchodilator lung function		
FEV1 [L (% pred)]	1.18 \pm 0.46 (50 \pm 26)	1.40 \pm 0.58 (50 \pm 19)
FVC [L (% pred)]	2.17 \pm 0.59 (69 \pm 19)	2.36 \pm 0.78 (66 \pm 18)
FEV1/FVC (%)	54 \pm 15	58 \pm 2
Echocardiography		
LVEF (%)	34 \pm 10	30 \pm 9
PSAP (mmHg)	39 \pm 10	43 \pm 14

BMI = body mass index; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale; NYHA = New York Heart Association Functional Classification; ACE = angiotensin-converting enzyme; LABA = long-acting β 2-agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; FEV1 = forced expired volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; % pred = % of predicted; LVEF = left ventricular ejection fraction; PSAP = pulmonary systolic arterial pressure.

Data are presented as mean \pm SD or n (%).

* $P < 0.05$.

Table 2. Mortality prediction based on univariate logistic regression analyses.

	Odds ratio (95% CI)
Age (years)	1.02 (0.95–1.10)
BMI (kg/m²)	0.99 (0.85–1.14)
mMRC dyspnea score	1.53 (0.76–3.08)
NYHA functional class	1.05 (0.24–4.67)
β-Blocker treatment	0.17 (0.28–1.01)
FEV₁ (% pred)	0.99 (0.96–1.04)
FVC (% pred)	1.01 (0.96–1.05)
FEV₁/FVC (%)	0.03 (0.00–48.18)
LVEF (%)	1.05 (0.96–1.15)
Inability for exercise testing	6.22 (1.10–35.36)*
Hospitalization rate	2.22 (1.12–4.38)*

Definition of abbreviations: CI=confidence interval; BMI=body mass index; mMRC=modified Medical Research Council dyspnea score; NYHA=New York Heart Association; FEV₁=forced expired volume in 1 s; % pred=% of predicted; FVC=forced vital capacity; LVEF=left ventricular ejection fraction.

**P*<0.05.

Exertional dyspnoea–ventilation relationship to discriminate respiratory from cardiac impairment

Franciele Plachi*¹; Fernanda Machado Balzan*¹; Luiz Felipe Fröhlich¹; Ricardo Gass¹; Nathalia Branco Mendes¹; Elisa Schroeder¹; Danilo C. Berton¹; Denis E. O'Donnell²; J. Alberto Neder²

*These authors contributed equally to the study

(1) Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil; (2) Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Kingston Health Science Center & Queen's University, ON, Canada

Corresponding author: J. Alberto Neder; alberto.neder@queensu.ca; Laboratory of Clinical Exercise Physiology and Respiratory Investigation Unit, Queen's University & Kingston General Hospital, 102 Stuart Street, Kingston, ON, K7L 2V6, Canada.

Cite this article as: Plachi F, Balzan FM, Fröhlich LF, et al. Exertional dyspnoea–ventilation relationship to discriminate respiratory from cardiac impairment. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901518 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01518-2019>].

To the Editor:

Activity-related dyspnoea is a key cause of physical impairment in cardiovascular and respiratory diseases [1]. Despite remarkable diagnostic advances in the past decades, discriminating “the heart” versus “the lungs” as a cause of exertional dyspnoea remains a challenge for cardiologists and pulmonologists.

This state of affairs is not surprising if one considers that the respiratory neural drive, a key correlate of exertional dyspnoea, is characteristically increased in heart and lung diseases [2]. The differentiating feature, however, is the relative contribution of lung mechanical abnormalities as they are, by definition, more pronounced in the respiratory than in the cardiac patient [3]. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) has long been advocated as the test of choice to determine the primary source of exercise limitation in these patients. In real life, however, there is substantial overlap in the physiological abnormalities underlying cardiovascular and respiratory diseases. It follows that CPET remains largely underused to untangle such a complex conundrum [4]. This scenario is partially explained by the fact that the interpretation of CPET in dyspnoeic patients remains heavily focused on physiological constructs. Although those physiological variables are important to objectively determine the biological basis of dyspnoea, it is surprising that little attention, if any, has been given to the symptom per se as an auxiliary diagnostic tool.

In this context, the burden of exertional dyspnoea can be readily quantified by expressing its severity (e.g. 0–10 Borg category-ratio scale) as a function of work rate (WR). The relationship between dyspnoea and ventilation ($\dot{V}E$), however, is more complex and may present with some discriminating features. Thus, if the ventilatory pump is free of major mechanical constraints (e.g. cardiocirculatory diseases), the increased drive to breathe can be largely translated into an equally high $\dot{V}E$ [5]. In other words, the intensity and trajectory of dyspnoea as a function of $\dot{V}E$ may not differ substantially from the pattern observed in normal subjects. Conversely, if the mechanical constraints typical of respiratory diseases preclude the ventilatory pump to “respond” to an increased drive, dyspnoea is expected to increase at a faster rate than $\dot{V}E$ [6]. Owing to the fact that such constraints further increase beyond a certain critical intensity [7], it is conceivable that they could be identified by a sudden upward inflection of dyspnoea against $\dot{V}E$. To the authors' knowledge, such theoretical constructs have not yet been put under scrutiny with the specific objective of discriminating cardiovascular versus respiratory disease as a cause of exertional dyspnoea.

In a proof-of-concept study, we enrolled two groups of patients: those in whom the cardiocirculatory derangements dominate over the lung mechanical abnormalities (chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular ejection fraction, n=14) and vice versa (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), n=14). The control group consisted of 10 age- and gender-matched subjects free of cardio-respiratory disease.

After standard pulmonary function tests, sensory (Borg dyspnoea and leg discomfort scores) and physiological responses (including oesophageal pressures and operating lung volumes) were assessed in an incremental CPET performed on a cycle ergometer. In order to obtain comparable groups as pertaining to exercise tolerance, the patient groups were carefully matched by peak WR and peak oxygen uptake (43 ± 20 versus 47 ± 18 % predicted and 65 ± 18 versus 63 ± 17 % predicted, respectively).

As expected, COPD patients presented with lower spirometric values (forced expiratory volume in 1 s 37 ± 12 versus 78 ± 17 % predicted) and transfer factor but higher static lung volumes and left ventricle ejection fraction (67 ± 6 versus 30 ± 6 %) compared to CHF ($p < 0.05$). On exercise, $\dot{V}E$ at a given WR was consistently higher in patients compared to controls (by ~ 5 L \cdot min $^{-1}$) ($p < 0.05$). Dyspnoea–WR relationship was upwardly displaced in patients, particularly in those with COPD (**Figure 1A**). On the other hand, dyspnoea– $\dot{V}E$ relationship did not differ among the groups in the early phases of exercise. After ~ 20 L \cdot min $^{-1}$ (~ 30 W), however, dyspnoea increased in excess to $\dot{V}E$ in COPD, i.e. there was a discernible upward inflection in the dyspnoea– $\dot{V}E$ relationship (**Figure 1B**). The upward inflection point in dyspnoea– $\dot{V}E$ relationship coincided with downward and upward variations in inspiratory capacity and inspiratory reserve volume (IRV) towards their lowest and highest values, respectively (**Figure 1C** and **D**, respectively). Moreover, tidal volume plateaued (**Figure 1E**) and oesophageal pressures further increased thereafter in the COPD group (**Figure 1F**) ($p < 0.05$). Interestingly, dyspnoea for a given inspiratory effort was not significantly different among the three groups (**Figure 1G**), whilst leg effort was significantly higher in patients compared to controls both at isowork (**Figure 1H**) and isoventilation (**Figure 1I**).

We confirmed our hypothesis that by plotting exertional dyspnoea ratings against WR and $\dot{V}E$ further information would be gained vis-à-vis the discrimination of cardiocirculatory (CHF) from mechanical-ventilatory (COPD) mechanisms of dyspnoea. Thus, the emergence of a key determinant of dyspnoea – severe inspiratory constraints at high operational lung volumes – [8] coincided with an upward inflection in dyspnoea as a function of $\dot{V}E$ only in the COPD group. Thereafter, dyspnoea increased at a faster rate than $\dot{V}E$ because the expected increase in inspiratory drive [9] could not be translated into an equally high $\dot{V}E$ in the setting of a critically low IRV (**Figure 1B**). As patients with CHF and controls breathed at low lung volumes, they did not present with such constraints (**Figure 1C** and **1D**); accordingly, dyspnoea increased

at an effectively linear function of $\dot{V}E$ in these subjects (at least up to the respiratory compensation point to acidosis in controls) (**Figure 1B**).

Recent advances in the neurobiology of exertional dyspnoea provide a conceptual framework to interpret our results.[1] The key clinical challenge is to tease out whether an increased dyspnoea-WR relationship merely reflects a commensurate increase in the respiratory pump's output (i.e. $\dot{V}E$) or, conversely, an out-of-proportion increase in dyspnoea relative to the output. [10] The latter scenario is consistent with the development of limiting mechanical abnormalities precluding an appropriate increase in $\dot{V}E$ despite a heightened respiratory neural drive. Thus, an upward inflection of dyspnoea vs. $\dot{V}E$ indicates that the emergence of critical inspiratory constraints (**Figure 1C** and **1D**) in conjunction with exaggerated inspiratory effort (**Figure 1F**) does trigger intolerable respiratory sensations (**Figure 1G**) which ultimately decrease patients' tolerance to exertion.[11] It means that despite differences in (patho)physiology, dyspnea intensity during exercise in all three groups increased in association with increasing respiratory effort exacerbated by the incapacity to further expand the tidal volume. [9]

What is the clinical implication of our results? In practice, relying only in discrete peak exercise ratings might be particularly misleading: dyspnoeic patients are usually not prepared to exercise beyond certain limits of comfort and/or the burden of peripheral symptoms (leg discomfort) may obscure the relevance of dyspnoea.[12] Moreover, they may present a similar leg discomfort perception pattern compared to subjects with typical cardiocirculatory limitation to exercise (**Figure 1H** and **I**). In this context, dyspnoea-WR and dyspnoea- $\dot{V}E$ plots – if interpreted in conjunction with physiological responses – might prove valuable. Thus, a steep increase in dyspnoea as a function of both WR and $\dot{V}E$ (or an inflection in dyspnoea- $\dot{V}E$ after a linear phase) points out for a major contributory role for abnormal lung mechanics – as expected in respiratory patients. Conversely, a sharp increase in dyspnoea as a function of WR but not $\dot{V}E$ suggest that the underlying mechanism is rather proportional to the drive and not critically influenced by lung mechanics, e.g., increased chemosensitivity and ergorreceptor/sympathetic overactivation in a cardiac patient.[13]

As expected from a proof-of-concept study, we contrasted patients in whom the seeds of dyspnoea are characteristically different. Thus, it is important that our findings be confirmed (or negated) in patients with combined physiological abnormalities, e.g., mechanical constraints plus increased chemosensitivity. Of note, we previously found

that a preserved (i.e., compared to controls) dyspnoea- $\dot{V}E$ relationship showed a discernible upward inflection only in patients with COPD-CHF overlap who reached critical inspiratory constraints.[14] To be used in practice, frames of reference for dyspnoea-WR and dyspnoea- $\dot{V}E$ are, of course, required – the comprehensive prediction values established by Killian and colleagues are recommended while other normative values are not available [15] – and this approach validated in future study(ies) investigating dyspneic subjects without a previously known mechanism.

In conclusion, whereas the overall burden of exertional dyspnoea secondary to cardiac or lung disease can be readily obtained from the dyspnoea-WR relationship, an increase (or an upward inflection) in dyspnoea as a function of $\dot{V}E$ exposes lung mechanical abnormalities which are characteristically more relevant in the respiratory than in the cardiac patient.

References

1. Mahler DA, O'Donnell DE. Recent advances in dyspnea. *Chest* 2015; 147: 232–241.
2. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, Arbex F, Berton DC, Oliveira MF, Sperandio PA, Nery LE, O'Donnell DE. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018; 16: 653–673.
3. Dubé B-P, Agostoni P, Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* 2016; 25: 317–332.
4. Neder, JA, Laveneziana, P, Ward S.A., Palange P. CPET in clinical practice. Recent advances, current challenges and future directions. 2018 *Clin. Exerc. Test. European Respiratory Society Journals*; 2018. p. x–xxv.
5. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front. Physiol.* 2017; 8: 82.
6. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; 4: 225–236.
7. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 51–69.
8. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* 2016; 25: 333–347.
9. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, Neder JA, O'Donnell DE. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: 299–309.
10. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 167: 116–132.
11. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1367–1373.

12. Pepin V, Saey D, Whittom F, LeBlanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1517–1522.
13. Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 495–512.
14. Rocha A, Arbex FF, Sperandio PA, Souza A, Biazim L, Mancuso F, Berton DC, Hochhegger B, Alencar MCN, Nery LE, O'Donnell DE, Neder JA. Excess Ventilation in COPD-heart Failure Overlap: Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(10):1264–1274.
15. Killian KJ, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1339–1345.

Figure legend

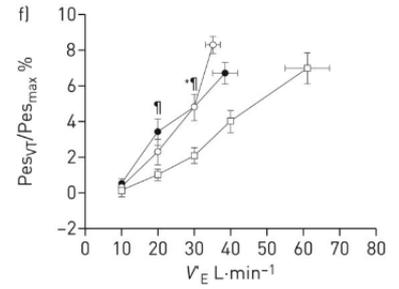
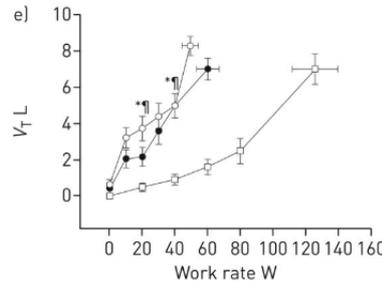
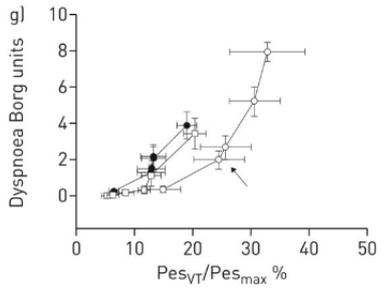
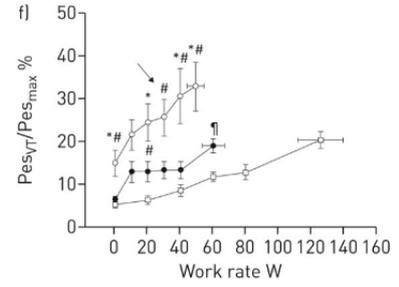
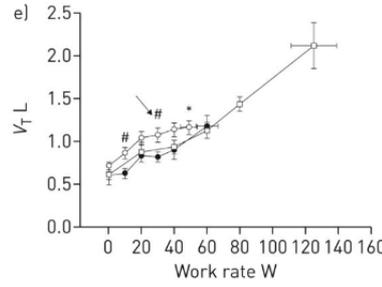
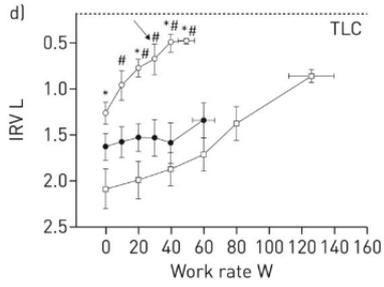
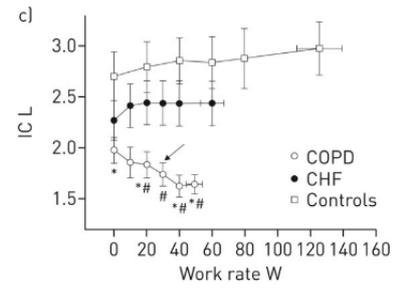
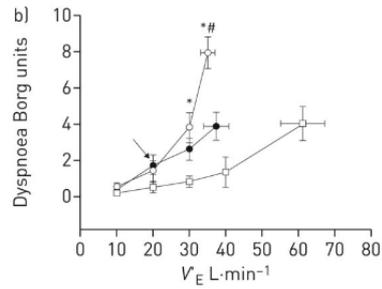
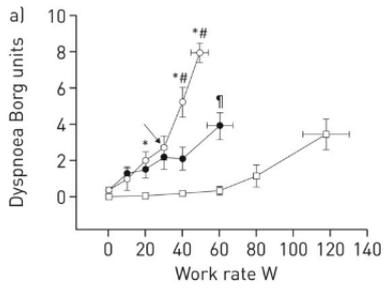
Figure 1. Dyspnea (panels A, B and G), ventilatory (panels C to E), mechanical (panel F and G) and leg discomfort (panels H and I) responses to incremental exercise in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic heart failure (CHF) and age- and gender-matched controls. The arrows indicate the changes in physiological responses associated with the upward inflection in dyspnoea against minute ventilation ($\dot{V}E$) found in the COPD group (panel B).

Values are mean \pm SEM. Generalized estimated equation model with Bonferroni adjustments was used for between group comparisons. $p < 0.05$: * COPD vs. controls, † COPD vs. CHF, ‡ CHF vs. controls at standardized submaximal or peak work rate.

Abbreviations: IC = inspiratory capacity; IRV = inspiratory reserve volume; V_T = tidal volume; P_{esVT} = tidal esophageal pressure; P_{esMAX} = maximal P_{es} .

Take-home message

An upward inflection in dyspnoea vs both $\dot{V}E$ and WR exposes lung mechanical abnormalities. Conversely, sharp increases in dyspnoea as a function of WR but not $\dot{V}E$ suggest that the underlying mechanism is rather proportional to the inspiratory neural drive.



11.4 APÊNDICE IV: Resumos apresentados em congressos

11.4.1 Resumo apresentado no 2020 ERS International Congress

European Respiratory Journal 2020 56: 1922

DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1922

Determinants and consequences of exertional ventilatory inefficiency in patients with ILD

Plachi, F¹; Balzan, F²; Gass, R¹; Cézar, I³; Neder JA⁴; Berton D¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

² Hospital de Clínica de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

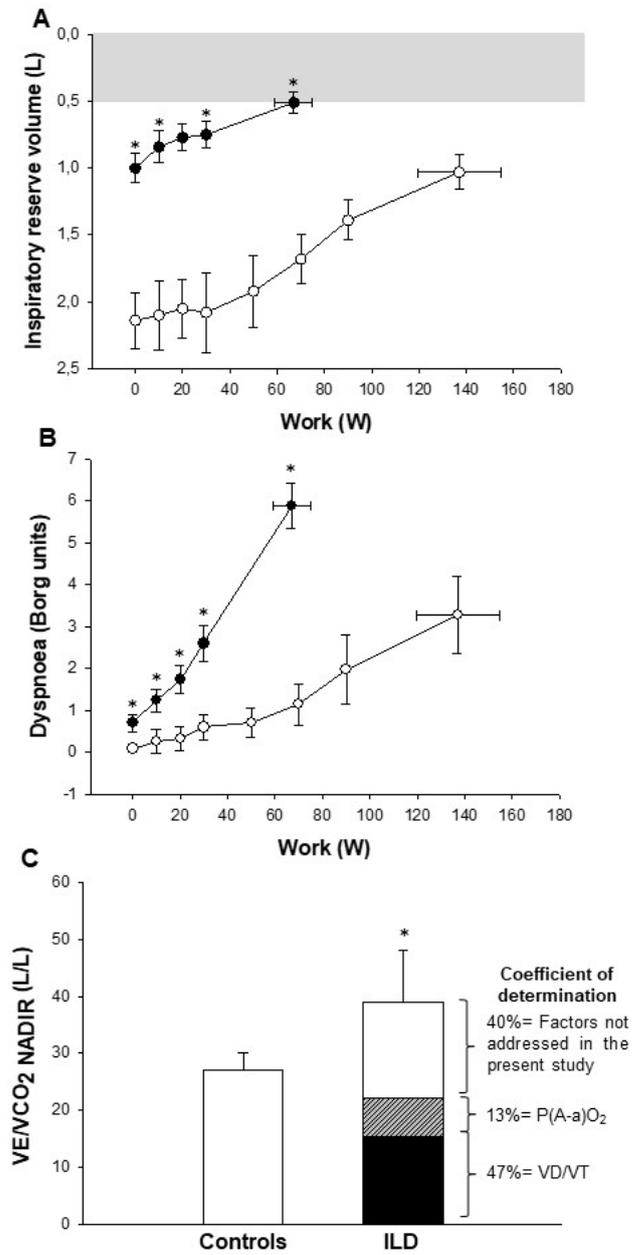
³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (Brazil)

⁴ Queen's University and Kingston General Hospital – Kingston (Canada)

Background: Excessive exertional ventilation is commonly observed in chronic cardiopulmonary diseases being associated with relevant clinical outcomes such as dyspnoea and exercise intolerance. The underlying physiological determinants of the increased ventilatory response to the metabolic demand ($\uparrow \dot{V}E/\dot{V}CO_2$) and its implication to exercise intolerance in interstitial lung disease (ILD) remain unclear.

Methods: Twenty-seven subjects with chronic fibrosing ILD (62.3±10.1yrs; 18♂; FVC=63±15; DL_{CO}=39±14%pred) and 11 matched controls (58.4±8.4yrs; 6♂) underwent incremental cardiopulmonary exercise test with serial measurements of inspiratory capacity and dyspnoea. Resting arterial or capillary blood samples were obtained in patients. **Results:** Patients presented with \downarrow peak O₂ uptake (75±17 vs 120±27%pred) and $\uparrow \dot{V}E/\dot{V}CO_{2NADIR}$ (39±9 vs 27±3L/L) (p<0.01). They also developed earlier ventilatory constraints to tidal volume (VT) expansion (*Panel A*) and reported higher dyspnoea scores (*Panel B*) than controls. The resting factors predicting exercise $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2NADIR}$ in a multivariate linear regression analysis were: the fraction of VT/dead space and alveolar-arterial O₂ pressure difference (*Panel C*). Arterial/capillary pressure of CO₂, however, did not remain in the final. **Conclusion:** Exertional ventilatory

inefficiency in ILD is consequence of increased “wasted” ventilation and a high hypoxic drive, leading to early mechanical ventilatory constraints and intolerable dyspnoea.



Exertional ventilatory and gas exchange inefficiency: contrasting interstitial versus pulmonary vascular disease

Balzan, F¹; Plachi, F²; Gass, R²; Cézar, I³; Neder JA⁴; Berton D²

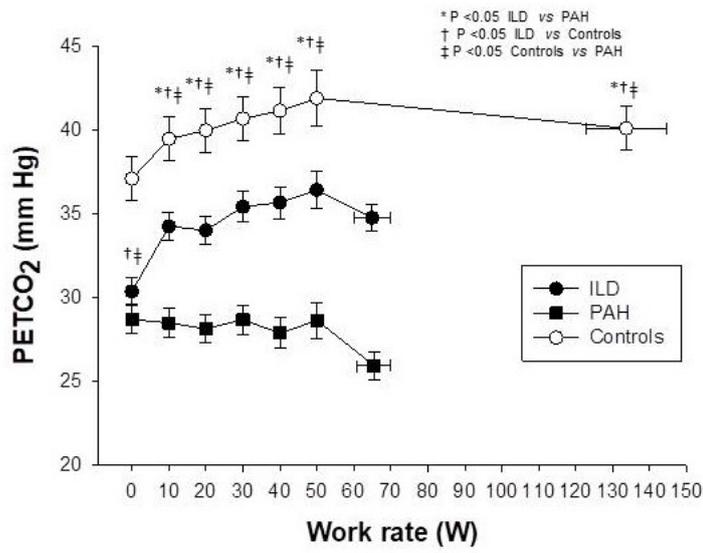
¹ Hospital de Clínica de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (Brazil)

⁴ Queen's University and Kingston General Hospital – Kingston (Canada)

Background: High (\uparrow) ventilation (\dot{V}_E)/carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$) ratio and low (\downarrow) end-tidal CO_2 pressure ($P_{ET}CO_2$) during exercise are expected in the presence of increased areas of \uparrow alveolar ventilation (\dot{V}_A) – capillary perfusion (Q_c) relationship. Whether impaired Q_c in isolation (i.e., pulmonary arterial hypertension (PAH)) furthers $\uparrow\text{-}\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ and $\downarrow P_{ET}CO_2$ beyond expectations from diseases affecting both \dot{V}_A and Q_c (i.e., interstitial lung disease (ILD)) remains unclear. **Methods:** Resting lung function and responses to symptom-limited cycling incremental cardiopulmonary exercise test were analysed in PAH patients compared to chronic fibrosing ILD. 36 PAH patients (40.8 ± 12.9 yrs; 8♂), 39 ILD (60.8 ± 10.1 yrs; 24♂) and 16 controls (51.1 ± 14.7 yrs; 6♂) were included. **Results:** DL_{CO} (62 ± 15 vs $40\pm 14\%$ pred; $p<0.05$) and peak exercise pulse oximetry ($SpO_2=93\pm 6$ vs $89\pm 9\%$; $p=0.09$) were higher in PAH vs ILD. Exercise $\dot{V}_E/\dot{V}CO_{2NADIR}$ was progressively higher from controls (25.3 ± 3.5) to ILD (36.5 ± 8.9) and PAH (41.9 ± 7.4 L/L) (all $p<0.01$). The inverse was found to the highest $P_{ET}CO_2$ during exercise (*Figure*). **Conclusion:** Despite more preserved DL_{CO} and \downarrow hypoxic drive, pulmonary vascular dysfunction had a larger negative influence on exertional ventilatory and gas exchange efficiency than ILD. These findings show that increases in $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ and decreases in $P_{ET}CO_2$ point to potential pulmonary vascular dysfunction, a common chronic cardiopulmonary disease comorbidity.



The adding value of continuous monitoring of pulse oximetry during the 6-minute walk test for prognosis estimation in interstitial lung disease

Plachi, F¹; Balzan, FM²; De Azevedo ACC¹; Käfer, KD¹; Wagner, LE¹; Gazzana, MB¹; Neder JA³; Berton D¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

² Hospital de Clínica de Porto Alegre – Porto Alegre (Brazil)

³ Queen's University and Kingston General Hospital – Kingston (ON) (Canada)

Background: Continuous monitoring of pulse oximetry (SpO₂) during the 6-minute walk test (6MWT) is recommended to record the lowest (nadir) SpO₂. This approach increases testing costs and complexity compared to discrete end-test measurements (SpO_{2end}). **Aim:** To determine whether obtaining SpO_{2nadir} by continuous recording improves the detection of desaturation and adds value to SpO_{2end} in predicting poor prognosis in a population in which exertional hypoxemia is a key outcome: chronic fibrosing interstitial lung disease (f-ILD). **Methods:** 139 patients with f-ILD (62±13 yrs; 86♀; forced vital capacity= 64±17 % pred; lung diffusing capacity = 42±17 % pred) underwent a 6MWT with continuous monitoring of SpO₂ by radiofrequency. Exercise O₂ desaturation was defined as SpO₂<88% and/or a fall in SpO₂≥5%.

Results: SpO_{2nadir} was lower compared to SpO_{2end} (85±7% vs 88±6%; p<0.001). Continuous SpO₂ measurement allowed the detection of 16(12%) patients in addition to the 87(62%) patients with reduced SpO_{2end}. Fifty-eight (42%) patients died after 2.4±1.3 yrs follow-up. “Desaturators” by either criterion showed higher mortality compared to “non-desaturators” (*Figure*).

