

Camila Melo de Oliveira Costa

**ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS AO ESFORÇO EM PACIENTES
PORTADORES DA COMBINAÇÃO FIBROSE E ENFISEMA
PULMONAR**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

São Paulo
2018

Camila Melo de Oliveira Costa

**ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS AO ESFORÇO EM PACIENTES
PORTADORES DA COMBINAÇÃO FIBROSE E ENFISEMA
PULMONAR**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Orientador:

Prof^a. Dra. Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Coorientadores:

Prof. Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira

Prof^a. Dra. Roberta Pulcheri Ramos

São Paulo

2018

Costa, Camila Melo de Oliveira

Alterações fisiopatológicas ao esforço em pacientes portadores da Combinação Fibrose e Enfisema Pulmonar /
Camila Melo de Oliveira Costa. – São Paulo, 2018.

xxi, 94f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Pneumologia.

Título em inglês: Pathophysiology alterations to the effort in patients with the combination of fibrosis and pulmonary emphysema

1. Doenças pulmonares intersticiais. 2. Teste de exercício cardiorrespiratório. 3. Combinação fibrose e enfisema pulmonar. 4. Hipertensão pulmonar. 5. Intolerância ao esforço

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dra. Ana Luísa Godoy Fernandes

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Oliver Augusto do Nascimento

Chefe da Disciplina: Prof. Dr. Osvaldo Shigueomi Beppu

Camila Melo de Oliveira Costa

**ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS AO ESFORÇO EM PACIENTES
PORTADORES DA COMBINAÇÃO FIBROSE E ENFISEMA
PULMONAR**

Presidente da banca:

Prof^a Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Banca examinadora:

Prof. Dr. Agostinho Hermes de Medeiros Neto

Prof. Dr. Fabrício Martins Valois

Prof. Dr. Fernando José Pinho Queiroga Júnior

Prof^a. Dr^a. Maria Raquel Soares

Suplentes:

Prof. Dr. André Telis Vilela Araújo

Prof. Dra. Regina Célia Carlos Tibana

Dedicatória

Ao meu filho Heitor

Fruto de um amor forte e verdadeiro, minha continuidade. A quem dedico cada palavra desse trabalho. O imenso amor que já lhe tenho foi o estímulo que eu precisava para concluí-lo. Estou pronta para enfrentar o maior e melhor dos desafios que é o de ser sua mãe na sua mais majestosa plenitude.

Ao meu marido Olavo

Pela força que nos une e faz do nosso amor o mais puro e intenso. Companheiro fiel e melhor parceiro que eu poderia ter na vida. Obrigada pela dedicação, pela compreensão e por sonhar tudo isso junto comigo. A partir de agora, prometo ser mais sua e da nossa família. Essa conquista é nossa! Amo você.

Aos meus pais

A vocês eu devo todos os meus dias, sorrisos e sonhos. A vocês eu devo a vida!

Mainha, melhor amiga, parceira e confidente. Muito obrigada pelo seu apoio incondicional. Você é e sempre será meu maior sustento e a minha certeza de que nunca estarei sozinha nessa vida. **Painho**, minha maior inspiração e referência na medicina. Inteligente, sensato e humano. Como se não bastasse, é o melhor pai do mundo.

Sem vocês eu não estaria aqui hoje. Pra vocês toda a alegria desse dia.

Aos meus irmãos, Mateus e Naiane. Por quem tenho profundo amor e zelo. Gratidão pela torcida e apoio de sempre.

Agradecimentos

À minha querida **orientadora, Dra Jaque**. Acredito que na relação orientador e aluno tem que existir muita sintonia, empatia, admiração e respeito. Na senhora encontrei tudo isso. Não tenho palavras para agradecer por tudo. Por ter acreditado e visto em mim algum potencial quando eu era ainda uma R3 de pneumologia, pela sua competência teórica e seus ricos ensinamentos no decorrer desses anos, e, principalmente, por ter entendido, aceitado e enfrentado comigo o imenso desafio de concluir essa tese antes do nascimento do meu filho.

Por aqui estarei sempre me referindo a senhora com o mesmo brilho nos olhos da época da residência. A minha eterna chefe agregadora, correta, carismática e querida por todos do grupo. Anjo na vida dos pacientes com hipertensão pulmonar. Prometo disseminar o que aprendi de mais bonito com a senhora: a medicina mais humana que meus olhos já puderam ver. Muito obrigada!

À minha **coorientadora Roberta** por quem tenho profunda admiração desde o primeiro contato. Unanimidade entre os pacientes, alunos, residentes, fisioterapeutas e enfermeiros. Simples, acessível e extremamente didática. Tem o dom de transmitir o conhecimento de forma fácil e simples. Muito obrigada por tantos ensinamentos minha chefe-amiga. Serei eternamente grata a Deus por ter colocado pessoas tão especiais como você no meu caminho.

Ao meu **coorientador Dr. Pereira**. Já disse isso outra vez e vou repetir: nem nos meus melhores sonhos imaginei ter um professor tão brilhante. Gratidão pela competência em transmitir seus conhecimentos, pela disponibilidade de sempre, pela generosidade em compartilhar seu saber e pelo apoio na condução desse trabalho.

A todos que fazem parte das equipes de Hipertensão Pulmonar, Doenças Pulmonares Intersticiais e SEFICE, agradeço a parceria de sempre, nos momentos de estudo e diversão. Saibam que cada um de vocês tem um lugar especial no meu coração.

À minha **chefe-amiga Raquel (“Raquelzita”)**. Tão especial e querida. Muito obrigada pelas palavras de incentivo, pelo carinho e afeto transmitido por esse

abraço aconchegante que você tem. Você foi, sem dúvidas, um dos melhores presentes que São Paulo me deu.

À minha amiga **Regininha**. Minha companheira de tantos momentos em SP. Agradeço os cafés na padaria, as comilanças dos fins de semana, o incentivo de sempre e a sua amizade que é tão preciosa pra mim. Que bom que você cruzou o meu caminho minha amiga.

À minha **chefe-amiga Elo**. Tivemos tão pouco tempo juntas, mas a sintonia foi muito boa. Obrigada pelos bons momentos compartilhados e pelos ensinamentos. Para mim (e para muitos!), és um exemplo de mãe, médica e professora.

Aos meus **FAVORITOS**. Muito obrigada pelos momentos e sorrisos compartilhados (não foram poucos!). Vocês foram verdadeiros presentes que a pneumologia me trouxe. Minha **irmã gêmea Rafa**, você foi minha mão direita (e às vezes a esquerda também), durante esses anos que estive longe da minha família. Gratidão pelo cuidado e zelo. Amo você minha amiga!

Ao meu **ex-chefe Flávio Arbex**, agradeço imensamente a ajuda em uma única figura do meu trabalho.

A todos os **professores** que fazem parte da **Disciplina de Pneumologia da Unifesp**. Meu mais sincero agradecimento por tantos ensinamentos. Não tenho dúvidas que foi nesta Escola onde tive o maior crescimento da minha vida profissional.

As minhas avós Amanda e Joana, que me ensinaram a trilhar, desde criança, um caminho de fé e amor a Deus e ao próximo. Minha avó Joaninha, talvez a senhora fosse a única pessoa que acreditasse desde o início que eu estaria aqui hoje. Posso até lhe imaginar espalhando a notícia para todos aí no céu de que sua neta será doutora. Muitas saudades!

Aos meus sogros, que sempre me recebem e me acolhem com tanto carinho e afeto. Muito obrigada por tudo!

As minhas “primigas”, pelas orações, palavras de incentivo e carinho. O sucesso de uma é o de todas. Estaremos sempre juntas, amo vocês.

As minhas amigas “cururuas”, companheiras e amigas desde a época da faculdade. O tempo e a distância foram incapazes de abalar a nossa amizade. Sinto todas vocês aqui presentes nesse momento através do amor que nos une.

Aos meus chefes da clínica médica, Dr Marcelo e Dra Ana, que me incentivaram, como verdadeiros pais, a buscar a excelência no ensino da minha especialidade. Lembro até hoje da alegria de vocês quando souberam da minha aprovação na Unifesp. Gratidão por tudo.

Aos meus R2 prediletos, **Gabi e Sérgio (Tio Patinhas)**, tão presentes na minha vida até hoje. Amigos que ganhei e que levarei comigo para sempre.

*“Não há acaso, sina, destino, que possa
limitar, impedir ou controlar a firme
resolução de uma alma determinada.”*

Ella Wheller Wilcox

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras	xiii
Lista de quadros.....	xv
Lista de tabelas.....	xvi
Lista de siglas e símbolos.....	xvii
Resumo	xx
Abstract	xxi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Relevância da combinação fibrose e enfisema pulmonar	2
1.1.1 Definição	2
1.1.2 Patogenia	2
1.1.3 Prevalência e características clínicas	3
1.1.4 Características funcionais	4
1.1.5 Diagnóstico e radiologia	5
1.1.6 Complicações	7
1.1.7 Prognóstico	7
1.1.8 Tratamento	9
1.2 Mecanismos de intolerância ao esforço na DPOC	10
1.2.1 Respostas ventilatórias	10
1.2.2 Respostas metabólicas e cardiovasculares	12
1.2.3 Alterações de trocas gasosas	13
1.2.4 Disfunção muscular	14
1.3 Mecanismos de intolerância ao esforço em DPI	15
1.3.1 Respostas ventilatórias	16
1.3.2 Respostas metabólicas e cardiovasculares	18
1.3.3 Trocas gasosas	19
1.3.4 Disfunção muscular periférica	20
1.4 Mecanismos comuns de intolerância ao esforço em DPI e DPOC	21
2 HIPÓTESE	23
2.1 Hipótese principal	24

3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo principal.....	26
3.2Objetivos secundários	26
4 MÉTODOS	27
4.1 Seleção da amostra	28
4.2 Delineamento do estudo	28
4.3 Critérios de inclusão	28
4.4 Critérios de exclusão	29
4.5 Protocolo.....	29
4.5.1 Visita 1	30
4.5.2 Visita 2	30
4.5.3 Visita 3	30
4.5.4 Visita 4	31
4.5.5 Visita 5	31
4.6 Mensurações.....	31
4.6.1 Espirometria	31
4.6.2 Volumes pulmonares estáticos, capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono e medida de pressão inspiratória e expiratória máxima .	32
4.6.3 Ecodopplercardiograma transtorácico.....	33
4.6.4 Gases arteriais	33
4.6.5 Análise da tomografia de alta resolução	34
4.6.6 Teste de exercício cardiorrespiratório	34
4.6.7 Critérios utilizados para definição alterações fisiopatológicas ao esforço(117-119).....	39
4.6.8 Critérios de hiperinsuflação dinâmica (HD) e resposta ao BD durante o exercício	39
4.7 Cálculo da amostra.....	39
4.8 Cálculos estatísticos	40
4.9 Referências	40
5 RESULTADOS.....	41
5.1 Características gerais	42
5.2 Características funcionais	43
5.2.1 Resposta ao broncodilatador no repouso	45

5.3 Características ecocardiográficas e análise tomográfica	45
5.4 Respostas ao exercício incremental	46
5.4.1 Respostas metabólicas	46
5.4.2 Respostas cardiovasculares	46
5.4.3 Respostas ventilatórias	47
5.4.4 Trocas gasosas	47
5.4.5 Sintomas	48
5.5 Testes para identificação dos fatores associados à limitação cardiocirculatória	49
5.6 Testes de exercício de carga constante	50
5.7 Frequência das alterações fisiopatológicas no TECR incremental e teste de carga constante	51
5.8 Resposta ao broncodilatador no esforço físico	53
6 DISCUSSÃO	54
6.1 Características gerais dos pacientes	55
6.2 Teste de exercício cardiopulmonar incremental	56
6.2.1 Alterações metabólicas	56
6.2.2 Alterações ventilatórias e de trocas gasosas	56
6.2.3 Alterações cardiocirculatórias	57
6.3 Variáveis associadas à limitação cardiocirculatória	60
6.4 Resposta ao broncodilatador no repouso	61
6.5 Resposta ao broncodilatador no exercício	61
6.6 Implicações clínicas	62
6.7 Limitações do estudo	62
7 CONCLUSÕES	64
8 REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	
APÊNDICES	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

Figura 1.	Patogenia proposta para CFPE.....	3
Figura 2.	Volumes pulmonares no repouso e exercício em saudáveis e pacientes portadores de DPOC	12
Figura 3.	Mecanismos de intolerância ao esforço em DPOC	15
Figura 4.	Comparação da curva pressão-volume entre indivíduos saudáveis, DPOC e DPI. O V_C no repouso está indicado pelas curvas pretas, enquanto o V_C durante o exercício está representado pelas curvas cinzas. Na DPI, a CI e o VRI estão diminuídos desde o repouso em comparação aos saudáveis e DPOC	17
Figura 5.	Mecanismos de intolerância ao esforço em DPI	20
Figura 6.	Protocolo do estudo	29
Figura 7.	Protocolo para ajuste da carga.....	31
Figura 8.	Estimativa não invasiva do limiar de lactato baseado no método do V-slope.....	36
Figura 9.	Exemplos de manobras de CI realizadas durante o exercício.	38
Figura 10.	Fluxograma de inclusão	42
Figura 11.	Exemplo de paciente do estudo com evidência de enfisema parasseptal em campos pulmonares superiores com vidro fosco e bronquioloectasias de tração em campos pulmonares inferiores (Padrão não- PIU).....	45
Figura 12.	Exemplo de um paciente com evidência de platô na curva do pulso de oxigênio no TECRI	47
Figura 13.	Curvas ROC para tamanho do VD ao ECOTT (A) e relação CVF/DCO (B) na identificação da presença de alterações cardiocirculatórias ao esforço em pacientes com CFPE	49
Figura 14.	Frequência dos mecanismos de limitação ao esforço em 18 pacientes com CFPE	52

Figura 15. Frequência dos mecanismos de limitação após análise dos testes de carga constante.....	52
Figura 16. Representação gráfica da resposta ao BD(Tlim) dos 18 pacientes com CFPE que concluíram o protocolo de carga constante	53
Figura 17. Mecanismo da HP na FPI	59

Lista de quadros

Quadro 1. Características tomográficas dos principais padrões histológicos associados à CFPE	6
Quadro 2. Comparação entre as características funcionais e complicações na FPI, CFPE e Enfisema	8
Quadro 3. Similaridades entre os principais achados no TECR em pacientes com DPOC e DPI	22

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características gerais de pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar (CFPE)	43
Tabela 2.	Características funcionais e gasométricas de pacientes com CFPE	44
Tabela 3.	Dados do ecodopplercardiograma	46
Tabela 4.	Respostas metabólicas, cardiovasculares, ventilatórias, de trocas gasosas e subjetivas de 18 pacientes com CFPE submetidos ao TECRI	48
Tabela 5.	Regressão logística univariada para predição de limitação cardiocirculatória em pacientes com CFPE	50
Tabela 6.	Testes para identificação das alterações cardiocirculatórias na CFPE ..	50

Lista de siglas e símbolos

Δ	Delta
AD	Átrio direito
BD	Broncodilatador
Borg_{dispneia}	Escore de dispneia conforme escala de Borg
Borg_{MMII}	Escore de desconforto de membros inferiores conforme escala de Borg
BR-DPI	Bronquiolite respiratória-doença pulmonar intersticial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFPE	Combinação fibrose pulmonar e enfisema
CI	Capacidade inspiratória
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CVL	Capacidade vital lenta
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
D_{co}	Capacidade pulmonar de difusão ao monóxido de carbono
DP	Desvio padrão
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRAI	Doenças reumáticas autoimunes
DTC6m	Distância no teste de caminhada de seis minutos
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
ECOTT	Ecodopplercardiograma transtorácico
EPM	Escola Paulista de Medicina
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca

FEF	Fluxo expiratório final
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
FPTR	Fibrose pulmonar tabaco-relacionada
HCO₃	Bicarbonato
HSP	Hospital São Paulo
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
LL	Limiar de lactato
PA	Pressão parcial alveolar
Pa	Pressão parcial arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratória
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
P_{EF}	Pressão expiratória final
Ph	Potencial hidrogeniônico
PID	Pneumonia intersticial descamativa
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PIU	Pneumonia intersticial usual
P_L	Pressão transpulmonar
P_{RS}	Pressão sistema respiratório
P_w	Pressão transtorácica
Q	Perfusão
R	Razão de trocas respiratórias
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RVN	Razão de verossimilhança negativa
RVP	Razão de verossimilhança positiva
SaO₂	Saturação arterial da oxihemoglobina

SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TC6m	Teste de caminhada de 6 minutos
TECR	Teste de exercício cardiorrespiratório
TECRi	Teste de exercício cardiorrespiratório incremental
TGF – β	Fator de crescimento beta
TGV	Volume de gás torácico
TNF – α	Fator de necrose tumoral alfa
$\dot{V}/Q$	Relação ventilação-perfusão
V_c	Volume corrente
$\dot{V}CO_2$	Liberação pulmonar de dióxido de carbono
VD	Ventrículo direito
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
$\dot{V}_E$	Volume minuto
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono
$\dot{V}_E/VO_2$	Equivalente ventilatório para o oxigênio
$\dot{V}_{EM}$	Ventilação do espaço morto
$\dot{V}O_2$	Captação pulmonar de oxigênio
VPEF	Volume pulmonar expiratório final
VPIF	Volume pulmonar inspiratório final
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VR	Volume residual
VRI	Volume de reserva inspiratório
VRT	Velocidade de refluxo tricúspide
VVM	Ventilação voluntária máxima
W	Potência aplicada no TECR

Resumo

A intolerância aos esforços é uma característica comum em pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar (CFPE). Uma vez que a prevalência de hipertensão pulmonar (HP) nessa população é elevada, a hipótese deste estudo é de que, além das anormalidades ventilatórias e de trocas gasosas, as alterações cardiocirculatórias também contribuem na limitação destes pacientes. **Objetivos:** i) avaliar os mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício em pacientes com CFPE; ii) avaliar os fatores associados às alterações cardiocirculatórias iii) avaliar a resposta ao broncodilatador (BD) de curta ação por meio do tempo de tolerância ao esforço no teste de carga constante. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, descritivo. A resposta a BD foi avaliada por meio de delineamento duplo-cego, randomizado, cruzado, realizado em pacientes com CFPE que realizaram teste de exercício cardiorrespiratório incremental (TECRi) e de carga constante com placebo e BD. **Resultados:** 18 pacientes com CFPE concluíram o protocolo ($68 \pm 5,4$ anos, Mahler: 10 [8 -10], 83 % do sexo masculino, carga tabágica: 43 maços-ano [31 – 58]). O estudo demonstrou que 10/18 (55,5%) pacientes apresentaram alterações cardiocirculatórias; 9/18 (50%) apresentaram alterações ventilatórias (1 não apresentou reserva ventilatória no teste de exercício incremental e 8 pacientes apresentaram hiperinsuflação dinâmica no teste de carga constante); e 94,4% dessaturaram. Em 6 pacientes observamos alterações cardiocirculatórias e ventilatórias concomitantemente. Por meio da curva ROC definiram-se os pontos de corte para identificação da presença de alterações cardiocirculatórias: relação $CVF/D_{CO} \geq 2,2$ (sensibilidade: 70%; especificidade: 87,5%; VPP: 87,5%; VPN: 70%), enquanto que a variável do ecodopplercardiograma transtorácico que apresentou maior associação foi o tamanho do ventrículo direito $VD \geq 20$ mm (sensibilidade: 80%; especificidade: 87,5%; VPP: 88,8%; VPN: 77,7%). Apenas 2 pacientes apresentaram resposta significativa ao BD durante o esforço. Aqueles que não tiveram resposta, também apresentavam limitação cardiocirculatória **Conclusões:** Na CFPE, além das alterações ventilatórias e de trocas gasosas, as alterações cardiocirculatórias também estão presentes. A resposta ao BD é incomum.

Abstract

Introduction: Exercise impairment (EI) is a common feature in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). Since the prevalence of pulmonary hypertension (HP) in this population is high, the hypothesis of this study is that, in addition to ventilatory and gas exchange abnormalities, cardiocirculatory alterations also contribute to the limitation of these patients. **Objectives:** i) to evaluate the physiopathological mechanisms of exercise limitation in patients with CPFE; ii) to evaluate the factors associated with cardiocirculatory limitation iii) to evaluate the response to short-acting bronchodilator on constant work-rate exercise test. **Methods:** Prospective, unicentric, descriptive study. The response to BD was evaluated using a double-blind, randomized, crossover design in patients with CPFE who submitted incremental exercise test and the constant work-rate exercise test with placebo and BD. **Results:** 18 patients with CPFE completed the protocol ($68 \pm 5,4$ yrs, Mahler dyspnea index: 10 [8 -10], 83% males, 43 pack-years [31 – 58]). The study showed that 10/18 (55.5%) patients presented cardiocirculatory alterations; 9/18 (50%) presented ventilatory alterations (1 did not present ventilatory reserve on the incremental exercise test and 8 patients presented dynamic hyperinflation on the constant work rate exercise test) and 94.4% desaturated. In 6 patients we observed cardiocirculatory and ventilatory alterations concomitantly. The cut-off points were defined through the ROC curve to identify the presence of cardiocirculatory alterations: $\text{CVF} / \text{D}_{\text{CO}}$ ratio ≥ 2.2 (sensitivity: 70%, specificity: 87.5%, PPV: 87.5%, NPV: 70%), while the variable of the echocardiogram that presented the greatest association was the right ventricle (RV) ≥ 20 mm (sensitivity: 80%, specificity: 87.5%, PPV: 88.8%, NPV: 77.7%). Only 2 patients had a significant response to BD on exercise. Those who did not respond also had cardiocirculatory limitation. **Conclusions:** In CPFE, in addition to ventilatory and gas exchange abnormalities, cardiocirculatory limitation is also present. The response to bronchodilator is uncommon.

1.1 Relevância da combinação fibrose e enfisema pulmonar

1.1.1 Definição

A coexistência histopatológica de fibrose e enfisema foi inicialmente descrita em 1974 por Auerbach et al. em necropsias de tabagistas e ex-tabagistas⁽¹⁾. Posteriormente, em 1990, Wiggins et al.⁽²⁾ observaram não apenas a concomitância das duas doenças, como também as suas características funcionais que, curiosamente, demonstravam volumes pulmonares preservados e capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (D_{CO}) acentuadamente reduzida.

O termo combinação fibrose e enfisema pulmonar (CFPE) foi utilizado pela primeira vez em 2005 por Cottin et al.⁽³⁾ após analisarem retrospectivamente 61 pacientes com alterações tomográficas compatíveis com enfisema em lobos superiores e fibrose em lobos inferiores. Desde então, essa associação vem sendo cada vez mais reconhecida como entidade distinta, com características clínicas, radiológicas, funcionais e prognóstico próprios, diferentes da fibrose e do enfisema isoladamente.

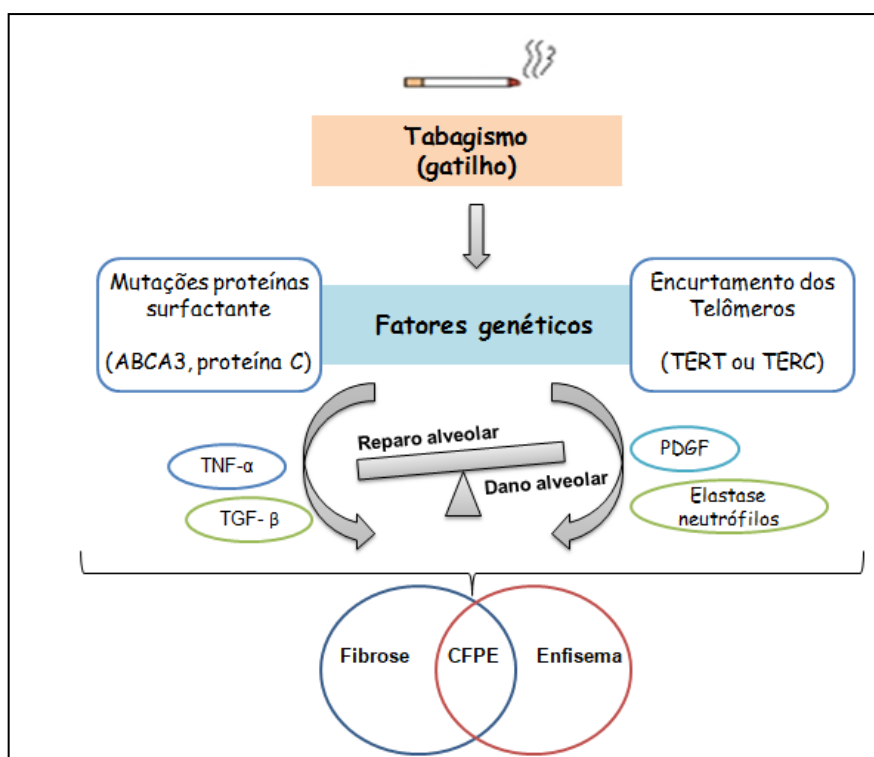
1.1.2 Patogenia

Dada a escassez de estudos disponíveis na literatura, os mecanismos patogênicos da CFPE ainda são pouco compreendidos. Ainda não está claro, se é apenas uma coincidência de doenças em um mesmo paciente, ou se é resultado de mecanismos comuns que levam ao desenvolvimento de ambas as lesões.

Uma variedade de citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), elastase de neutrófilos, fator de necrose tumoral alfa (TNF – α), fator de crescimento tumoral beta (TGF – β) foram descritos na gênese tanto da fibrose quanto do enfisema^(4, 5). Mutações genéticas relacionadas à homeostase do surfactante (proteína C e ABCA3) foram relatadas em pacientes com CFPE sem carga tabágica significativa e até mesmo em não fumantes^(4, 6-8). Além disso, ambas as lesões também estiveram associadas ao fenômeno de senescência pulmonar pelo estresse oxidativo e encurtamento dos telômeros^(9, 10).

A relação da CFPE com doenças reumáticas autoimunes (DRAI) tem sido descrita, sugerindo a participação do componente genético na etiopatogenia dessa entidade. Dentre as DRAI, a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica são as mais frequentemente descritas e, quando em associação com essas doenças, os pacientes de modo geral, são mais jovens e o prognóstico é melhor^(4, 11, 12).

Dessa forma, sugere-se que o desenvolvimento da CFPE é resultado da combinação de predisposição genética e exposição ambiental, sendo o tabagismo, o principal gatilho para o processo contínuo de dano alveolar gerado por um círculo vicioso de tentativas de reparo e proliferação fibrótica, culminando em progressiva destruição do parênquima pulmonar^(13, 14) (Figura 1).



Fonte: Adaptado de Papaioannou et al. (2016)⁽⁶⁾

Figura 1. Patogenia proposta para CFPE.

Nota: TERT e TERC: genes da telomerase; TNF – α : fator de necrose tumoral alfa; TGF – β : fator de crescimento beta; PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas.

1.1.3 Prevalência e características clínicas

Apesar da prevalência não ser conhecida, estima-se que possa representar entre 5% e 10% dos casos de doenças pulmonares intersticiais difusas⁽¹⁵⁾. Em diferentes estudos que avaliaram a presença de enfisema em pacientes com

fibrose pulmonar idiopática (FPI) por meio da tomografia de tórax, a CFPE foi identificada em 8 a 51% dos casos^(4, 16, 17). Ao se investigar a presença de fibrose em pacientes com diagnóstico prévio de enfisema, a prevalência foi menor, variando entre 4,4 e 8%^(4, 18-20).

A maioria dos casos relatados na literatura compartilham algumas características que incluem sexo masculino, idade superior a 65 anos, história de tabagismo, dispneia intensa, estertores em velcro e baqueteamento digital^(21, 22).

1.1.4 Características funcionais

Embora sejam bastante sintomáticos, esses indivíduos possuem valores espirométricos normais ou levemente alterados^(22, 23). Em contrapartida, apresentam capacidade pulmonar de difusão ao monóxido de carbono (D_{CO}) extremamente reduzida, hipoxemia ao exercício e limitação importante às atividades de vida diária^(2, 24, 25). A justificativa fisiológica deve-se à coexistência de duas doenças que possuem mecanismos opostos. Se por um lado, o enfisema causa aumento da complacência e diminuição do recolhimento elástico, a fibrose age de forma contrária, resultando em relativa preservação dos volumes pulmonares. No entanto, as duas doenças exercem um efeito sinérgico negativo nas trocas gasosas, por destruição do leito vascular pulmonar e espessamento da membrana alvéolo-capilar^(3, 23).

O comportamento das principais variáveis funcionais ao longo do tempo na CFPE já foi comparado à FPI ou ao enfisema em diversos estudos. Kitaguchi et al.⁽²⁶⁾ observaram maior declínio da capacidade vital forçada (CVF) e da D_{CO} , ao longo de 5 anos, na CFPE quando comparado ao enfisema isolado. Por outro lado, foi visto uma menor redução da relação VEF_1/CVF nos pacientes portadores da CFPE. De outro modo, ao fazer uma analogia com pacientes portadores de FPI, foram observados menores valores da relação VEF_1/CVF , embora o declínio da D_{CO} não tenha se mostrado diferente entre os grupos^(6, 27).

A associação entre a função pulmonar e os achados radiológicos tem sido pesquisada em alguns estudos incluindo pacientes portadores da CFPE. Ando et al. demonstraram que o declínio anual da CVF está diretamente relacionado à extensão da fibrose^(6, 28).

Nessa mesma linha de raciocínio, outra pesquisa demonstrou a heterogeneidade da doença ao observar que pacientes com distúrbio ventilatório

obstrutivo (DVO) na prova de função pulmonar apresentavam maior grau de enfisema na tomografia de tórax de alta resolução (TCAR), quando comparados àqueles sem obstrução. Nesses, por sua vez, observou-se um padrão radiológico com maior predominância de fibrose. Quando a hiperinsuflação dinâmica (HD) foi avaliada por meio da hiperventilação por metrônomo, houve maior tendência à HD nos pacientes com DVO. Com relação à D_{CO} não se observou diferença significativa entre os grupos. Por meio destes achados, sugeriu-se a presença de dois fenótipos da CPFE: “enfisema-dominante” e “fibrose-dominante”.^(4, 29)

1.1.5 Diagnóstico e radiologia

Apesar de não existir consenso na literatura, a TCAR segue como principal ferramenta para o diagnóstico^(3, 6).

Do ponto de vista radiológico, a doença apresenta uma ampla variedade de padrões tomográficos (Quadro 1). Usualmente apresenta enfisema centrolobular, parasseptal e/ou bolhas associados a opacidades reticulares, bronquiectasias de tração, espessamento septal, opacidades em vidro fosco e/ou faveolamento^(3, 30, 31). Embora a pneumonia intersticial usual (PIU) seja o padrão radiológico mais comum, outros padrões de doença pulmonar intersticial (DPI) têm sido relatados, tais como pneumonia intersticial não-específica fibrótica, pneumonia intersticial descamativa, bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial (BR-DPI) e fibrose pulmonar tabaco-relacionada (FPTR)^(3, 32).

Dentre as principais DPIs associadas à CPFE, merece destaque a FPTR, que é uma entidade descrita recentemente e que ganhou relevância entre os patologistas. Os achados histológicos incluem deposição uniforme de colágeno eosinofílico hialinizado nas paredes septais alveolares causando graus variados de alargamento septal alveolar, associada ao enfisema e bronquiolite respiratória, com pouco ou nenhum foco fibroblástico. A presença de faveolamento é rara. As áreas de fibrose possuem uma distribuição predominantemente subpleural. Com características clínicas e radiológicas pouco definidas, a análise histopatológica é frequentemente necessária para o diagnóstico⁽³³⁾.

A presença de cistos, maiores que 1 cm de diâmetro e de paredes espessas, tem sido identificada na CPFE, localizando-se na região subpleural ou entremeadas nas áreas de fibrose e faveolamento. Esse achado representa a fibrose inserida nas

áreas de enfisema que parecem ser ampliadas devido às forças de tração causadas pelas lesões fibrosantes. Outra peculiaridade observada na doença é que, apesar do enfisema centrolobular ser o tipo mais prevalente em tabagistas, na CFPE o enfisema parasseptal tem sido o mais encontrado^(6, 34-36).

Em relação à distribuição das lesões, as áreas de fibrose e enfisema podem estar completamente separadas (enfisema em lobos superiores e fibrose em lobos inferiores) ou apresentar uma transição progressiva de enfisema predominante nos ápices para a zona de fibrose, e, finalmente, as lesões enfisematosas parasseptais também podem estar presentes em lobos inferiores, no meio das lesões fibróticas, conforme descrito anteriormente^(6, 34).

DPI associadas à CFPE	Características radiológicas
BR- DPI	Vidro fosco +/- nódulos centrolobulares (predomina em lobos superiores)
PID	Vidro fosco em lobos inferiores (nódulos centrolobulares são raros)
FPTR (SRIF)	Nódulos centrolobulares +/- vidro fosco (semelhante a BR-DPI). Faveolamento é raro.
FPI	Reticulado em bases, bronquiectasias de tração e faveolamento.
PINE	Vidro fosco +/- reticulado de predomínio em região subpleural e lobos inferiores

Fonte: Adaptado de Kumar A. et al. (2017)⁽³³⁾

Quadro 1. Características tomográficas dos principais padrões histológicos associados à CFPE

Notas: BR - DPI; Bronquiolite Respiratória associada a Doença Pulmonar Intersticial; PID: Pneumonia Intersticial Descamativa; FPTR: Fibrose Pulmonar Tabaco Relacionada; SRIF: Smoking-related interstitial fibrosis; FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática; PINE: Pneumonia Intersticial Não Específica

1.1.6 Complicações

A associação entre CFPE e neoplasia de pulmão está bem estabelecida na literatura. A prevalência é alta, de 35,8 a 46,8%, e o tipo histológico mais frequente é o carcinoma espinocelular^(37, 38).

Em estudos retrospectivos que avaliaram a incidência de neoplasia de pulmão em CFPE, FPI e enfisema separadamente, a prevalência na CFPE foi superior às outras doenças e esteve associada a um pior prognóstico. A lesão tende a ocorrer em região subpleural, próximo às áreas de fibrose, sugerindo que o processo tumoral está relacionado às anormalidades fibróticas^(5, 6, 17, 37, 38).

Outra complicação que merece destaque na história natural dessa doença é a hipertensão pulmonar (HP)^(39, 40). Apesar de não existirem estudos demonstrando a real prevalência de HP em CFPE por meio do cateterismo cardíaco direito (padrão – ouro para o diagnóstico)^(41, 42), Cottin et al.⁽³⁾ encontraram pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) superior a 45 mmHg em 47% desses doentes por meio de rastreamento de HP com ecodopplercardiograma transtorácico (ECOTT).

A influência negativa da HP na sobrevida dos pacientes está bem sedimentada. Um estudo demonstrou uma probabilidade de sobrevivência em 5 anos de 25% em pacientes com HP ao ECOTT em comparação com 75% naqueles sem HP ao diagnóstico⁽³⁾. O único estudo contendo dados hemodinâmicos desses indivíduos demonstrou que maior resistência vascular pulmonar, menor índice cardíaco, maior classe funcional e menor D_{CO} relacionaram-se com uma pior evolução⁽⁴⁰⁾.

1.1.7 Prognóstico

A mortalidade dos pacientes é significativa, com sobrevida variando entre 2,1 e 8,5 anos, já a sobrevida em 5 anos varia entre 38 e 55%^(3, 6, 7, 25).

A comparação do prognóstico e sobrevida entre pacientes com CFPE e FPI é um tema de grande controvérsia na literatura, entretanto, está claro que a mudança dos parâmetros funcionais no decorrer do tempo é diferente entre as duas doenças. Sendo assim, não se pode extrapolar as variáveis preditoras de mortalidade em FPI para os pacientes que possuem enfisema associado. Vários estudos demonstraram melhor sobrevida em CFPE^(43, 44), embora outros não tenham evidenciado nenhuma diferença

na mortalidade^(17, 45) ou ao contrário, relataram pior sobrevida quando existe a combinação de lesões^(46, 47). Em relação ao enfisema isolado, é incontestável que a CFPE possui pior evolução. Essa discordância nos achados, possivelmente, está relacionada à grande heterogeneidade da doença, principalmente em relação aos diferentes padrões tomográficos e extensão das lesões fibróticas e enfisematosas.^(4, 6, 34)

Na CFPE, a extensão da fibrose na TCAR^(27, 48), a concomitância com enfisema parasseptal⁽⁴⁹⁾, a presença de baqueteamento digital⁽²²⁾, PSAP > 75 mmHg⁽⁴⁶⁾ e ausência de cessação do tabagismo⁽⁵⁰⁾ estão relacionados a pior prognóstico. Em relação às variáveis funcionais, CVF < 50%⁽⁴⁶⁾, relação VEF₁/CVF > 120 %⁽²²⁾ e declínio superior a 10% no VEF₁ em 1 ano foram associados à mortalidade nestes pacientes.⁽⁵¹⁾

A comparação das principais diferenças relacionadas às características funcionais e prognóstico da CFPE, FPI e enfisema estão descritas no Quadro 2.

	FPI	CFPE	ENFISEMA
Prova de função pulmonar			
VEF ₁	↓	↓ ou N	↓
CVF	↓	↓ ou N	↓ ou N
VEF ₁ / CVF	↑	↓ ou N ou ↑	↓
CPT	↓	↓ ou N ou ↑	↑
VR	↓	↓ ou N ou ↑	↑
D _{co}	↓	↓↓	↓
Dessaturação ao esforço	+	++	+
Fatores prognósticos			
Risco de câncer de pulmão	++	++	+
HP	+	++	+

Fonte: Adaptado de Papaioannou et al.⁽⁶⁾

Quadro 2. Comparação entre as características funcionais e complicações na FPI, CFPE e Enfisema

Notas: FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática; CFPE: Combinação Fibrose Pulmonar e Enfisema; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada; CPT: Capacidade Pulmonar Total; VR: Volume Residual; D_{co}: Capacidade de Difusão ao Monóxido de Carbono; HP: Hipertensão Pulmonar; N: Normal

1.1.8 Tratamento

Frente a uma doença incapacitante e de prognóstico reservado, as opções terapêuticas capazes de interferir na sobrevida e alívio dos sintomas ainda estão restritas à cessação de tabagismo e transplante pulmonar.

Cottin et al. em 2005⁽³⁾ demonstraram que dos pacientes tratados com corticoide oral, imunossupressor e corticoide inalado, 48% apresentaram deterioração clínica durante o acompanhamento.

Recentemente, uma análise de subgrupo investigou os efeitos do nintedanibe em pacientes portadores de FPI com enfisema concomitante. O declínio da CVF no grupo da droga e placebo foram comparadas entre os subgrupos com ausência e presença de enfisema no período basal, observando-se, que o benefício do tratamento com o antifibrótico não foi significativamente diferente entre os subgrupos com e sem enfisema associado.⁽⁵²⁾

No que se refere ao tratamento específico para HP não existem evidências consistentes quanto a sua eficácia. Isso foi demonstrado em um estudo realizado por Cottin et al.⁽⁴⁰⁾ onde 60% dos pacientes foram submetidos à terapia vasodilatadora com sildenafil, bosentana ou iloprost e nenhuma resposta significativa foi observada quanto à classe funcional, distância caminhada no teste de seis minutos (DTC6M) e PSAP.

O uso de broncodilatores nessa população ainda não está bem consolidado, embora Dong et al.⁽⁵³⁾ tenham demonstrado a sua eficácia em associação ao corticoide inalatório. O grupo submetido a essa terapia apresentou melhora funcional, radiológica e menor taxa de exacerbação aguda em 12 meses de seguimento em comparação aos pacientes sem qualquer intervenção terapêutica. Entretanto, salienta-se que este estudo apresenta falhas metodológicas que inviabilizam a transposição de seus resultados para a prática clínica. Além disso, não existem estudos sobre a resposta ao BD ao esforço em portadores da CFPE.

Por fim, as expectativas em relação ao tratamento dependem diretamente da evolução de novos estudos que promovam um conhecimento mais amplo e detalhado dos mecanismos fisiopatológicos da CFPE.

Nesse contexto, o entendimento dos fatores que acarretam a limitação ao esforço é fundamental para a elaboração de novas estratégias terapêuticas eficazes e com impacto na qualidade de vida desses pacientes. Apesar dos mecanismos que

levam a intolerância ao esforço na presença de DPOC ou doença intersticial pulmonar serem bem conhecidos, não existem estudos que tenham investigado as alterações fisiopatológicas durante o exercício na coexistência das duas doenças.

1.2 Mecanismos de intolerância ao esforço na DPOC

Dentre as manifestações clínicas que compõem a DPOC, a intolerância aos esforços apresenta-se como o sintoma mais frequente e pode ser observada nos casos mais leves da doença e até mesmo em fumantes com espirometria normal^(54, 55). Além disso, a redução da capacidade ao exercício é um forte preditor de mortalidade nesses pacientes⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

O TECR permite uma avaliação objetiva e subjetiva da gravidade da dispneia desencadeada pela atividade física e que está relacionada a vários fatores. Assim, alterações musculares, metabólicas, cardiovasculares e a limitação ventilatória, combinados ou isoladamente, colaboram para um baixo desempenho ao exercício e sensação de falta de ar nessa população⁽⁵⁴⁾.

1.2.1 Respostas ventilatórias

Inúmeros trabalhos enfatizam a importância dos fatores ventilatórios como causa da interrupção precoce do esforço em pacientes portadores de DPOC⁽⁶⁰⁻⁶⁶⁾. A avaliação dessa limitação por meio da análise isolada da relação entre a ventilação minuto no pico do esforço ($\dot{V}_E$) e a ventilação voluntária máxima (VVM) pode subestimar a restrição mecânica dinâmica que é característica marcante da doença e pode ser observada em fases precoces do exercício, quando as taxas de trabalho são relativamente baixas^(54, 66, 67). Esse fenômeno é determinado pela hiperinsuflação que ocorre durante o esforço e está presente em 80-85% dos casos de obstrução moderada a grave, sendo fortemente associada à pior qualidade de vida e mortalidade por todas as causas nesses indivíduos^(68, 69).

A hiperinsuflação dinâmica (HD) é definida como um aumento anormal do volume pulmonar expiratório final (VPEF) durante o esforço em decorrência dos efeitos da limitação ao fluxo expiratório⁽⁷⁰⁾. Considerando que a capacidade

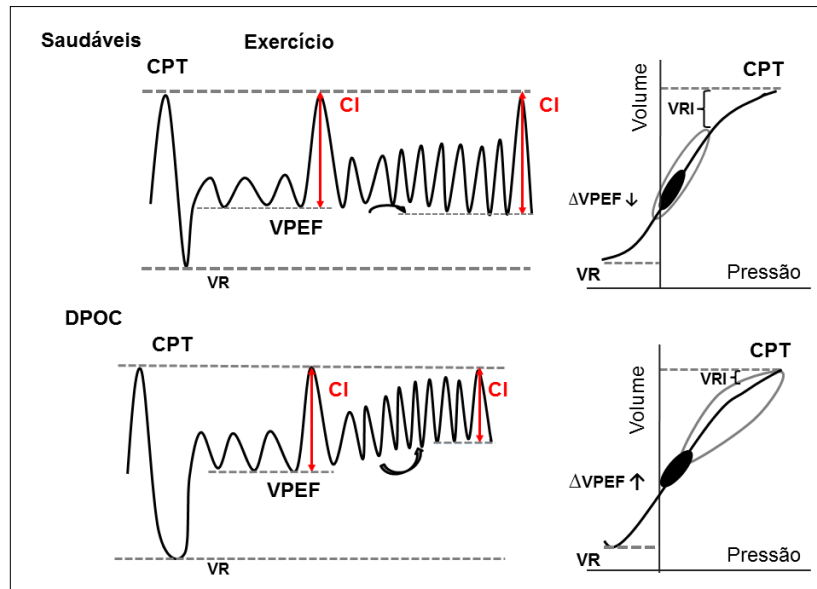
pulmonar total (CPT) permanece estável durante o exercício, as mudanças no VPEF refletem as variações da capacidade inspiratória (CI)⁽⁷¹⁾.

Em indivíduos saudáveis, o VPEF se mantém inalterado ou diminui discretamente durante o esforço enquanto o volume corrente (V_C) se eleva e a CI permanece estável ou até mesmo aumenta. Já em pacientes com DPOC, o tempo de esvaziamento pulmonar que é determinado pelo produto entre a resistência e a complacência ocorre de forma mais lenta. Em outras palavras, em virtude do aumento da resistência associada à redução da elastância pulmonar, esses doentes necessitam de um tempo mais prolongado para a completa exalação até a capacidade residual funcional (CRF). Essa situação é agravada durante o exercício quando existe um aumento da demanda ventilatória e redução ainda maior do tempo expiratório. Como resultado, observa-se uma elevação do VPEF com consequente redução da CI e volume de reserva inspiratório (VRI)⁽⁷⁰⁾ (Figura 2).

No decorrer do esforço, o VRI “crítico” é progressivamente alcançado. Uma vez atingido, observa-se um platô no V_C e, a partir desse momento, o aumento da ventilação ocorre por meio da elevação da frequência respiratória, o que causa aumento considerável da sensação de falta de ar com consequente interrupção do exercício^(72, 73). Essa alternativa utilizada para aumento da ventilação diminui ainda mais o tempo expiratório, contribuindo para piora da hiperinsuflação pulmonar^(69, 74).

A HD faz com que o V_C se aproxime da CPT, na parte superior da curva pressão – volume onde existe uma baixa complacência e elevado trabalho ventilatório. Assim sendo, os músculos respiratórios entram em desvantagem mecânica, uma vez que necessitam gerar altas pressões para desencadear pequena expansão no V_C ⁽⁷⁰⁾. Dessa forma, a consequência final é a fraqueza muscular que contribui para a dissociação neuromecânica e piora da dispneia^(69, 75, 76).

Em resumo, diversas variáveis têm sido utilizadas na avaliação da limitação ventilatória em pacientes com DPOC como descrito acima. Entretanto, na prática clínica, a relação $\dot{V}_E/VVM$ e o declínio da CI durante o esforço são os parâmetros mais frequentemente utilizados pela facilidade de obtenção e interpretação⁽⁷⁷⁾.



Fonte: Adaptado de O'Donnell et al. (2006)⁽⁷⁰⁾

Figura 2. Volumes pulmonares no repouso e exercício em saudáveis e pacientes portadores de DPOC

Notas: VPEF: volume pulmonar expiratório final, VR: volume residual, VRI: volume de reserva inspiratório, CI: capacidade inspiratória, CPT: capacidade pulmonar total; CRF: capacidade residual funcional

1.2.2 Respostas metabólicas e cardiovasculares

Em pacientes portadores da DPOC, a hiperinsuflação pulmonar gera repercussões hemodinâmicas negativas durante o exercício. O aumento das pressões dos vasos intra-alveolares associada à elevação das pressões intra-abdominais produzem redução do retorno venoso e, conseqüentemente da pré-carga, acarretando diminuição do volume sistólico (VS)⁽⁷⁸⁾. Isso foi comprovado por meio de estudos que demonstraram forte correlação entre maior extensão de lesões enfisematosas na tomografia de tórax⁽⁷⁹⁾ ou hiperinsuflação grave (definida por $CI/CPT < 25\%$)⁽⁸⁰⁾ com volume diastólico final de ventrículo esquerdo (VDFVE) e débito cardíaco (DC) reduzidos, estimados pela ressonância magnética (RM) ou ECOTT.

Outro fator que contribui de forma desfavorável para o comprometimento cardiocirculatório nesses indivíduos é o aumento da resistência vascular pulmonar em decorrência da vasoconstrição hipóxica. Como resultado, observa-se aumento da pós-carga do ventrículo direito (VD) com conseqüente diminuição do VDFVE pela

redução de sua pré-carga e desvio do septo interventricular nos casos mais graves^(78, 81).

Por sua vez, a redução do DC diminui a oferta de oxigênio (O_2) para a musculatura periférica colaborando para o aumento de estímulos ventilatórios aferentes provenientes da ativação de ergorreceptores e da acidose metabólica precoce⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. Dessa forma, o consumo de oxigênio no pico do esforço ($\dot{V}O_2$ pico) encontra-se usualmente reduzido, já que está diretamente relacionada ao incremento adequado do VS e frequência cardíaca no decorrer do exercício, como visto pelo princípio de Fick:

$$\dot{V}O_2 = DC \times C(a - v) O_2$$

Onde, DC: débito cardíaco; C (a-v) O_2 : diferença arterio venosa de oxigênio

A redução do $\dot{V}O_2$ pico repercute negativamente na sobrevida desses pacientes⁽⁵⁸⁾. Por outro lado, a relação entre o consumo de oxigênio e a carga aplicada durante o TECRI em cicloergômetro ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$) está frequentemente dentro dos limites de referência ou até mesmo elevada, em virtude do aumento compensatório do trabalho da musculatura respiratória gerada pela sobrecarga mecânica desenvolvida pela hiperinsuflação⁽⁸⁵⁾.

Em relação ao pulso de O_2 ($\dot{V}O_2 / FC$), variável que reflete indiretamente o comportamento do VS e da extração periférica de oxigênio durante o exercício, pode-se apresentar reduzido, assim como a FC de pico em decorrência da limitação ventilatória que ocorre mais precocemente durante o exercício^(78, 86). Desse modo, a avaliação cardiocirculatória pode ficar prejudicada em pacientes com DPOC, especialmente naqueles mais graves que interrompem o esforço mais precocemente. Neste contexto, a avaliação submáxima da relação entre o incremento da FC e o $\dot{V}O_2$ ($\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$) pode ser útil, por ser independente da carga máxima atingida durante o teste.

1.2.3 Alterações de trocas gasosas

A ventilação durante o esforço possui uma íntima relação com os determinantes da pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) que incluem o

aumento do volume de CO_2 proveniente da musculatura periférica, a fração do V_C que é desperdiçada no espaço morto (V_{EM}/V_C) e o ponto médio em que a PaCO_2 é regulada pelo centro respiratório (ponto de ajuste do CO_2)⁽⁸⁷⁾.

Em pacientes com DPOC, o aumento da relação V_{EM}/V_C e a redução do ponto de ajuste do CO_2 são os principais responsáveis pelas respostas ventilatórias excessivas comumente observadas durante o exercício⁽⁸⁸⁾. Adicionalmente, a acidose metabólica precoce causada pelo descondicionamento físico, o aumento da ativação dos mecanorreceptores periféricos e a hipoxemia também colaboram para elevada demanda ventilatória⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. Desse modo, todos esses fatores somados à HD contribuem para a intensa dispneia, sendo esse o principal sintoma limitante no pico do exercício⁽⁷⁵⁾.

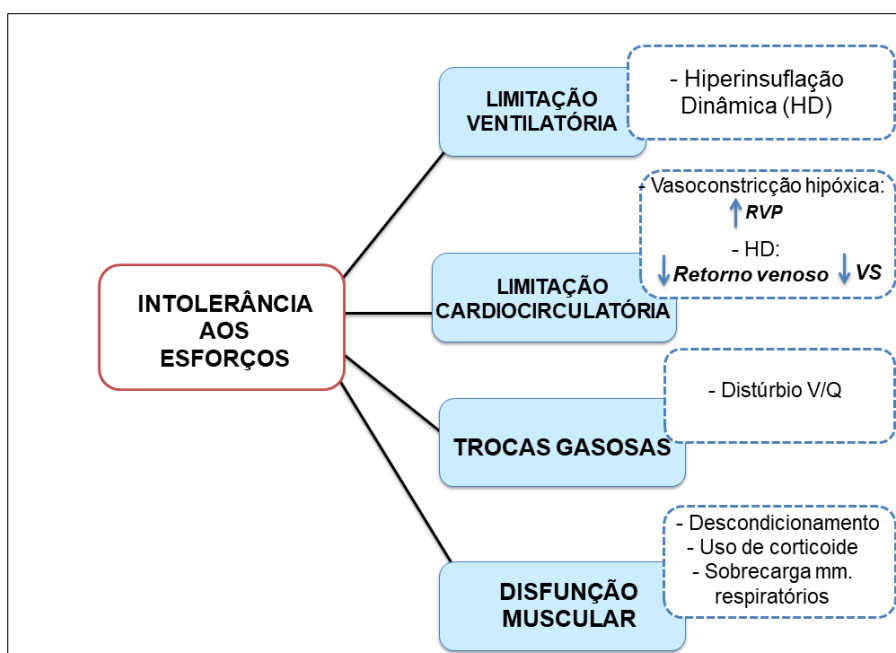
Todas essas alterações fisiológicas são representadas no TECP por meio da análise da relação entre a ventilação minuto e a liberação pulmonar de dióxido de carbono ($\Delta \dot{V}_E / \dot{V}_{\text{CO}_2}$) e do comportamento e valores da pressão expiratória final de CO_2 (P_{EFCO_2}). Ressalte-se que, o comportamento dessa variável depende da gravidade da doença, pois, diferente do que ocorre na DPOC leve, o $\dot{V}_E / \dot{V}_{\text{CO}_2}$ (*slope* e *nadir*) não reflete com exatidão as alterações V/Q da doença mais avançada. Isso é resultado da intensa restrição mecânica que interrompe a resposta ventilatória, subestimando a magnitude do elevado estímulo neural presente nesses casos⁽⁹²⁾. Do mesmo modo, o P_{EFCO_2} também possui comportamento variável, podendo estar reduzido ou até mesmo elevado frente à fadiga muscular que pode ocorrer no pico do esforço^(60, 93).

1.2.4 Disfunção muscular

Conforme citado anteriormente, a restrição mecânica ocasionada pela hiperinsuflação pulmonar sobrecarrega a musculatura respiratória dos pacientes portadores de DPOC. O aumento da frequência respiratória e a redução da velocidade de encurtamento das fibras dos músculos inspiratórios também contribuem para esta disfunção^(77, 94). Vale ressaltar que o diafragma, diferentemente dos outros grupos musculares, utiliza um mecanismo de adaptação por meio de mudanças na geometria e comprimento do músculo⁽⁹⁵⁾.

Descondicionamento físico, uso frequente de corticosteroides e distúrbios hidroeletrólíticos têm sido associados às alterações musculares periféricas nessa população⁽⁹⁶⁾.

Os principais mecanismos de intolerância ao esforço em DPOC estão descritos abaixo na Figura 3.



Fonte: O'Donnel et al (2016)⁽⁵⁴⁾

Figura 3. Mecanismos de intolerância ao esforço em DPOC

Notas: HD: Hiperinsuflação dinâmica; RVP: Resistência Vascular Pulmonar; DC: Débito Cardíaco.

1.3 Mecanismos de intolerância ao esforço em DPI

As DPIs representam um grupo heterogêneo de doenças em que a limitação ao exercício é uma característica comum com causa multifatorial.

A maioria dos estudos que incluem esses indivíduos comumente avalia a dispneia por meio de exames realizados em repouso. No entanto, esses testes possuem uma fraca correlação com os sintomas que ocorrem durante a atividade física. Assim sendo, submetê-los ao exercício permite uma análise fisiológica completa e integrada, bem como fornece uma estimativa precisa da capacidade funcional.

Os mecanismos que causam a dispneia são complexos e ainda pouco compreendidos. Geralmente ela ocorre quando existe um desequilíbrio entre demanda e capacidade ventilatória. Entretanto, já se sabe que a alteração da mecânica respiratória, prejuízo das trocas gasosas, disfunção muscular esquelética e comprometimento cardiocirculatório são os principais fatores associados ao baixo desempenho durante o esforço⁽⁹⁷⁾.

1.3.1 Respostas ventilatórias

Devido à redução na complacência pulmonar, os pacientes apresentam inabilidade em aumentar adequadamente o V_C durante o esforço⁽⁹⁷⁾, sendo a taquipneia um fenômeno marcante como estratégia para aumento do $\dot{V}_E$. Além do maior recolhimento elástico, o aumento do comando neural ventilatório por meio de estímulos de receptores pulmonares e periféricos, assim como pela acidose metabólica precoce exacerbada pelo descondicionamento, contribuem para uma resposta ventilatória excessiva principalmente por meio da elevação da frequência respiratória⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. É importante salientar que a relação entre a $\dot{V}_E$ de pico e a VVM encontra-se usualmente dentro dos valores de referência^(99, 101, 102). Todavia, alguns pacientes com DPI atingem ou mesmo superam a VVM⁽¹⁰³⁾. Destaca-se que a estimativa da VVM por equações pode subestimar o valor real em pacientes com doenças fibrosantes⁽¹⁰⁴⁾.

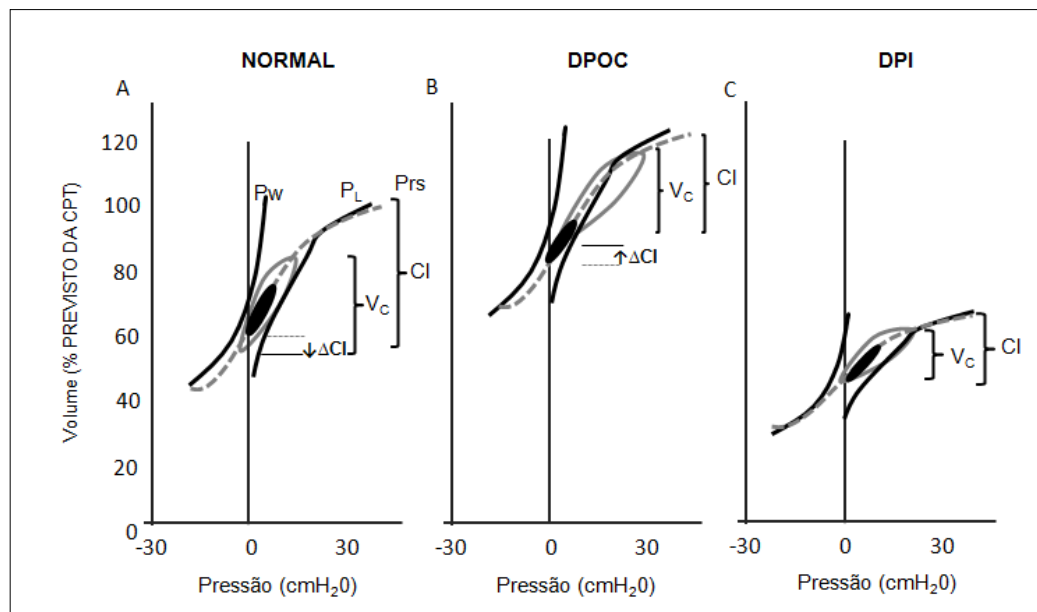
1.3.1.1 Restrição mecânica em DPI

Conforme citado anteriormente, a análise isolada da $\dot{V}_E$ /VVM não fornece uma avaliação precisa da limitação ventilatória em indivíduos portadores de DPI e DPOC, sendo que o estudo da mecânica respiratória pode contribuir para a melhor compreensão dos mecanismos de intolerância ao esforço nessa população.

Semelhante ao que ocorre na DPOC, pacientes com DPI apresentam restrição mecânica durante o exercício. Isso foi descrito em alguns estudos que mostraram aumento da relação V_C /CI e platô precoce no V_C à medida que o VRI “crítico” é alcançado. Como resultado, o aumento da frequência respiratória se torna a alternativa mais viável em resposta ao aumento do comando neural inspiratório^(100, 105).

Na DPI, de modo geral a CI e o VRI já se encontram reduzidos desde o repouso. No decorrer do exercício, o aumento relativo dos volumes pulmonares, especialmente o volume pulmonar inspiratório final (VPIF) faz com que a ventilação ocorra no limite superior da curva pressão – volume, onde existe sobrecarga elástica significativa⁽¹⁰⁵⁾. O resultado final é que os músculos respiratórios necessitam gerar pressões cada vez maiores na tentativa de expandir o V_C , acarretando intensa sensação de dispneia e fraqueza muscular respiratória^(105, 106) (Figura 4).

Alguns estudos demonstraram que a CI permanece estável ao longo do esforço. Entretanto, em algumas DPIs é possível encontrar limitação ao fluxo aéreo em decorrência do envolvimento das pequenas e/ou grandes vias aéreas. Baldi et al.⁽¹⁰⁷⁾, ao avaliarem 42 pacientes com linfangioleiomiomatose, demonstraram que 55% apresentaram HD, sendo a relação VEF_1/CVF inferior a 0,72, o melhor marcador para prever aprisionamento aéreo durante o esforço.



Fonte: O'Donnel et al. (2016)⁽⁸⁷⁾

Figura 4. Comparação da curva pressão-volume entre indivíduos saudáveis, DPOC e DPI. O V_C no repouso está indicado pelas curvas pretas, enquanto o V_C durante o exercício está representado pelas curvas cinzas. Na DPI, a CI e o VRI estão diminuídos desde o repouso em comparação aos saudáveis e DPOC

Notas: CI: Capacidade inspiratória; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; P_L : Pressão transpulmonar; P_{RS} : Pressão do sistema respiratório; P_W : Pressão transtorácica; CPT: Capacidade pulmonar total Pulmonar; V_C : Volume corrente

1.3.2 Respostas metabólicas e cardiovasculares

A patogênese da HP nas DPIs é multifatorial. A distorção parenquimatosa com destruição do leito vascular pulmonar, a angiopatia trombótica, a fibrose perivascular e a vasoconstrição hipóxica persistente apresentam importância relevante no aumento da resistência vascular pulmonar^(108, 109). No entanto, outros mecanismos fisiopatológicos que incluem uma complexa interação entre células epiteliais, fibroblastos e células vasculares são responsáveis pelo desenvolvimento da inflamação, proliferação das células musculares lisas e hipertrofia da camada média que determinam o remodelamento vascular pulmonar⁽¹¹⁰⁾.

Como consequência, haverá aumento da pós-carga do VD que dificulta o incremento do DC durante o esforço⁽⁹⁹⁾.

Na avaliação funcional de repouso, a redução da D_{CO} desproporcional à diminuição da CVF em pacientes com DPI pode indicar doença pulmonar vascular subjacente. Assim sendo, a relação CVF/D_{CO} é uma importante ferramenta de rastreamento. Zisman et al. demonstraram que essa relação combinada à SpO_2 em repouso tem alto valor preditivo negativo para prever HP na FPI⁽¹¹¹⁾. Do mesmo modo, valores da relação CVF/D_{CO} superiores a 1,4 tem sido descritos em pacientes portadores de esclerose sistêmica quando existe coexistência entre vasculopatia e fibrose pulmonar⁽¹¹²⁾. Outros estudos que também incluíram pacientes com esclerose sistêmica encontraram o ponto de corte para essa relação de 1,8.⁽¹¹³⁾

De maneira interessante, da mesma forma que na DPOC, vários estudos já demonstraram a presença de limitação cardiocirculatória em pacientes com DPIs fibrosantes, porém com coortes heterogêneas, incluindo pacientes com FPI⁽¹¹⁴⁾, FPI e comorbidades cardiovasculares⁽¹¹⁵⁾ e outras DPIs fibrosantes⁽⁹⁹⁾ mas com prevalência de HP ao repouso variável⁽¹¹⁶⁾. Adicionalmente, pacientes com limitação ventilatória podem apresentar interrupção precoce durante o esforço, o que pode inviabilizar a identificação de anormalidades cardiocirculatórias durante o teste de exercício. Desse modo, ainda é incerto quais mecanismos de intolerância ao esforço podem predominar em pacientes com a combinação de doenças com mecanismos fisiopatológicos distintos.

Glaser et al. demonstraram valores de $\dot{V}O_2$ pico e $\dot{V}O_2$ LL inferiores àqueles com fibrose pulmonar e sem HP associada⁽¹⁰²⁾. Assim sendo, o $\dot{V}O_2$ LL é uma variável relevante na caracterização dessa disfunção.

O pulso de O₂ ($\dot{V}O_2 / FC$) e a morfologia da sua curva (presença ou ausência de platô) merecem atenção especial na avaliação de limitação cardiocirculatória. Retomando o princípio de Fick, um achatamento precoce com valores reduzidos do pulso de O₂, podem representar um comportamento anormal do VS, uma vez que essa alteração é raramente observada, mesmo em situações de extrema limitação da extração periférica de oxigênio^(117, 118).

$$\dot{V}O_2 / FC (\text{Pulso de } O_2) = VS \times C (A - V) O_2$$

Dessa forma, alterações no pulso de O₂, especialmente as modificações qualitativas em sua morfologia, podem sugerir limitação cardiocirculatória^(119, 120). Por fim, conforme citado anteriormente, a avaliação da relação $\Delta FC / \Delta \dot{V}O_2$ também contribui para a interpretação dos achados cardiovasculares, especialmente quando apresenta mudança da sua inclinação durante o esforço. Adicionalmente, a redução da relação $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta W$ também pode ser utilizada como achado fisiopatológico de limitação cardiocirculatória.

1.3.3 Trocas gasosas

O aumento da relação entre V_{EM}/V_c e a e a redução do ponto de ajuste da $PaCO_2$ são os principais responsáveis pelo excesso de ventilação durante o esforço, demonstrado pela elevação da relação $\Delta \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ e diminuição da $P_{EF}CO_2$ ^(97, 99, 121). Adicionalmente, a inadequação da relação V/Q , as alterações difusionais e a redução do conteúdo venoso misto de O₂ justificam a intensa dessaturação evidenciada durante o exercício⁽⁹⁷⁾.

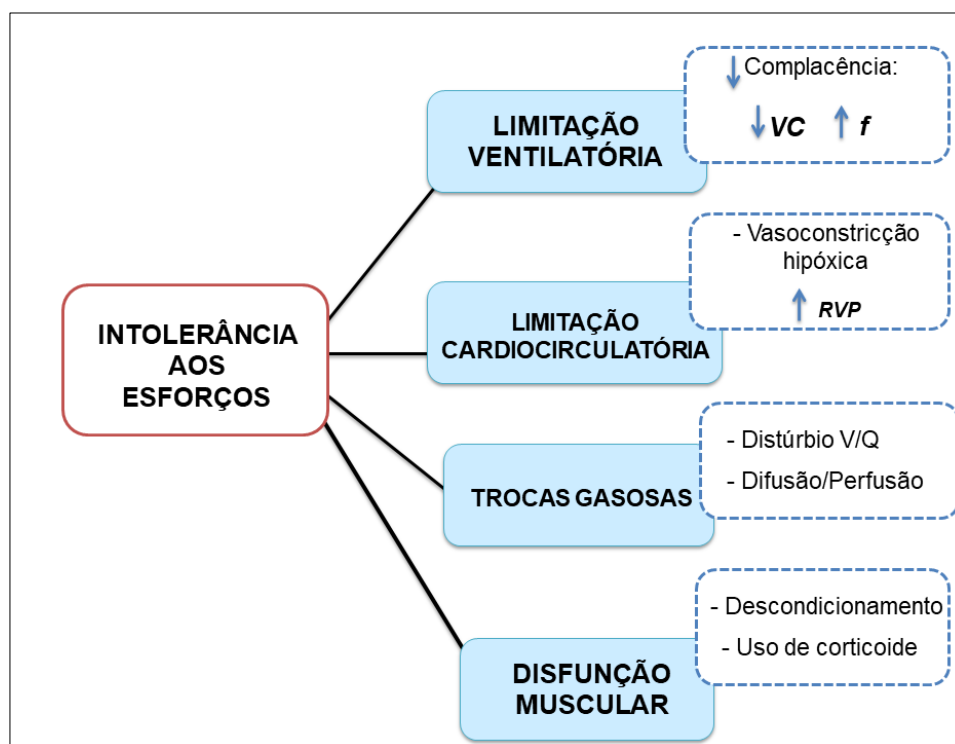
Glaser et al. ao fazer uma analogia entre pacientes portadores de FPI com presença e ausência de HP, encontraram valores mais elevados do $\Delta \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$, maior hipoxemia ao esforço e níveis mais reduzidos de D_{CO} naqueles que tinham HP associada⁽¹⁰²⁾. Do mesmo modo, esse mesmo autor em outro estudo, demonstrou que níveis da $\Delta \dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ superiores a 48 foram preditores de HP, com repercussão negativa no prognóstico da doença⁽¹²¹⁾.

1.3.4 Disfunção muscular periférica

É incontestável a contribuição das alterações musculares na limitação aos esforços em pacientes com DPI⁽⁹⁸⁾.

Um estudo realizado em pacientes com FPI demonstrou redução da força muscular no quadríceps, sendo esse marcador um preditor independente do $\dot{V}O_2$ no pico do exercício⁽¹²²⁾. O próprio descondicionamento físico faz com que os indivíduos evitem a atividade física que desencadeiam dispneia determinando um círculo vicioso de piora da capacidade ao esforço⁽¹²³⁾. Embora ainda não existam estudos consistentes, a miopatia causada pelo uso crônico de corticoide também tem sido relatada como fator associado a essa disfunção⁽¹²³⁻¹²⁵⁾.

Os mecanismos de intolerância aos esforços nas DPIs estão demonstradas abaixo na Figura 5.



Fonte: Bonini et al.⁽¹²³⁾

Figura 5. Mecanismos de intolerância ao esforço em DPI

Notas: f: frequência respiratória; VC: Volume Corrente; RVP: Resistência Vascular Pulmonar

1.4 Mecanismos comuns de intolerância ao esforço em DPI e DPOC

Apesar das diferenças fisiopatológicas, as duas doenças compartilham mecanismos de limitação ao exercício (Quadro 3). A inability de aumentar o V_c em resposta ao aumento da demanda ventilatória, seja pela HD na DPOC ou pela redução da CPT e do VRI nas DPIs, contribui para baixa capacidade ventilatória no esforço. Interessantemente, Faisal et al. demonstraram por meio de um estudo utilizando eletromiografia diafragmática em pacientes com DPOC, DPI e controles saudáveis, que a associação entre a intensidade da dispneia e o *drive* ventilatório neural não foi influenciada pelas diferenças específicas da doença pulmonar (mecânica estática e dinâmica) e atividade de diferentes grupos musculares⁽¹⁰⁵⁾.

Apesar dos avanços recentes no conhecimento fisiopatológico das duas entidades isoladas, os fatores que acarretam a intolerância ao esforço na combinação das duas doenças são ainda desconhecidos. Pressupõe-se que alguns desses mecanismos podem se sobrepor ou apresentar um efeito sinérgico. Além disso, a alta prevalência de HP na CFPE suscita a hipótese da presença de limitação cardiovascular associada a alterações ventilatórias e de trocas gasosas. Destaca-se que o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na intolerância ao esforço em pacientes com CFPE pode trazer implicações terapêuticas e prognósticas, justificando a relevância clínica do presente trabalho.

	DPOC	DPI
Respostas metabólicas		
Carga pico (W)	↓	↓
$\dot{V}O_{2\text{ PICO}}$ (% prev)	↓	↓
$\dot{V}O_{2\text{ LL}}$ (% prev)	↓	↓
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$	N ou ↑	↓
Respostas cardiovasculares		
FC pico (% prev)	↓	↓
$\dot{V}O_2/\text{FC}$ (% prev)	↓ (com ou sem platô)	↓↓ (com ou sem platô)
Respostas ventilatórias		
$\dot{V}_E/\text{VVM}$	↑	N ou ↑
$CI_{\text{PICO-REPOUSO}}$	↓↓	↓
Trocas gasosas		
$P_{\text{EF}}\text{CO}_2\text{ PICO}$ (mmHg)	↑	↓
$\text{SpO}_2\text{ PICO}$ (%)	↓	↓↓
Inclinação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}\text{CO}_2$	↓	↑
Respostas subjetivas		
Dispneia (pico)	↑ ↑	↑ ↑
MMII (pico)	↑	↑ ↑

Fonte: Arquivo da autora

Quadro 3. Similaridades entre os principais achados no TECR em pacientes com DPOC e DPI

Notas: $\dot{V}O_2$: captação pulmonar de oxigênio; LL: limiar de lactato estimado; W: carga; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}O_2/\text{FC}$: pulso de oxigênio; $\dot{V}_E$: volume minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; $\dot{V}\text{CO}_2$: liberação pulmonar de CO_2 ; CI: capacidade inspiratória; SpO_2 : saturação de pulso de oxigênio; $P_{\text{EF}}\text{CO}_2$: pressão expiratória final de CO_2

2.1 Hipótese principal

Além das alterações ventilatórias e de trocas gasosas, as alterações cardiocirculatórias também contribuem para a intolerância ao esforço observada em pacientes com CFPE.

3.1 Objetivo principal

Avaliar as alterações fisiopatológicas ao esforço na CFPE por meio do teste de exercício cardiorrespiratório.

3.2 Objetivos secundários

- 3.2.1) Avaliar os fatores associados às alterações cardiocirculatórias ao esforço em pacientes com CFPE;
- 3.2.2) Avaliar a resposta ao BD de curta ação ao esforço, por meio da análise do tempo de tolerância (*Tlim*) no teste de exercício de carga constante em pacientes com CFPE.

4.1 Seleção da amostra

Foram incluídos 22 pacientes com diagnóstico da CFPE do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais da Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, no período de outubro de 2015 a dezembro de 2016.

4.2 Delineamento do estudo

Estudo descritivo, unicêntrico, prospectivo e transversal. A resposta ao BD de curta duração seguiu delineamento cruzado, duplo cego, com randomização 1:1 da ordem das intervenções (placebo ou BD) por meio de envelopes opacos e selados com numeração sequencial. O estudo foi realizado após obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) para participação do estudo, assinado e datado conforme aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp – EPM – Hospital São Paulo (HSP) – parecer 1.368.592 (Anexo 2).

4.3 Critérios de inclusão

Diagnóstico da CFPE com evidência de enfisema (centrolobular, parasseptal e/ou bolhas) e fibrose (opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e/ou faveolamento) em tomografia de tórax realizada nos últimos seis meses;

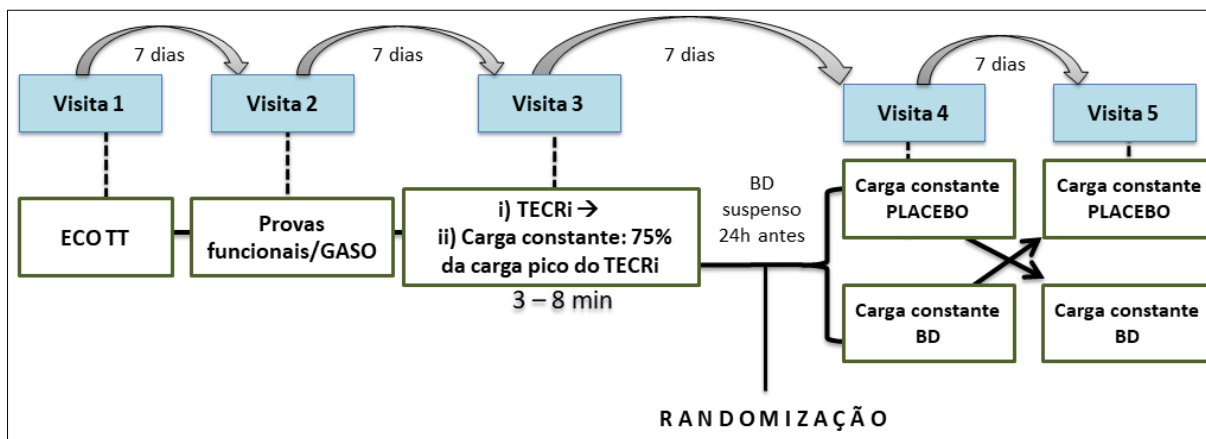
- Sintomáticos com mMRC ≥ 2 ;
- SpO₂ em repouso $\geq 85\%$;
- Estabilidade clínica (ausência da necessidade de aumentar doses das medicações utilizadas habitualmente e/ou procura de assistência médica nas últimas 6 semanas, por piora de sintomas).

4.4 Critérios de exclusão

- Presença de limitações físicas com acometimento do sistema locomotor que impedissem a realização adequada dos testes de exercício;
- Pacientes com história prévia de asma brônquica (duas ou mais crises de sibilância, aliviadas por BD, precedendo o início dos sintomas da doença atual);
- Incapacidade de realizar as provas de função pulmonar segundo os critérios de aceitação atuais;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 50% ao ECO TT.

4.5 Protocolo

O protocolo completo teve duração de no mínimo cinco visitas que foram realizadas em um intervalo de 7 dias (Figura 6).



Fonte: Arquivo da autora

Figura 6. Protocolo do estudo

Notas: ECOTT: ecodopplercardiograma transtorácico; GASO: gasometria arterial; TECRi: teste de exercício cardiorrespiratório incremental; BD: broncodilatador

4.5.1 Visita 1

Após receberem esclarecimentos sobre o protocolo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram avaliados de forma sistemática quanto à presença de hiperresponsividade brônquica (**Apêndice 1 e 2**).

Em seguida, foram submetidos ao ECOTT.

4.5.2 Visita 2

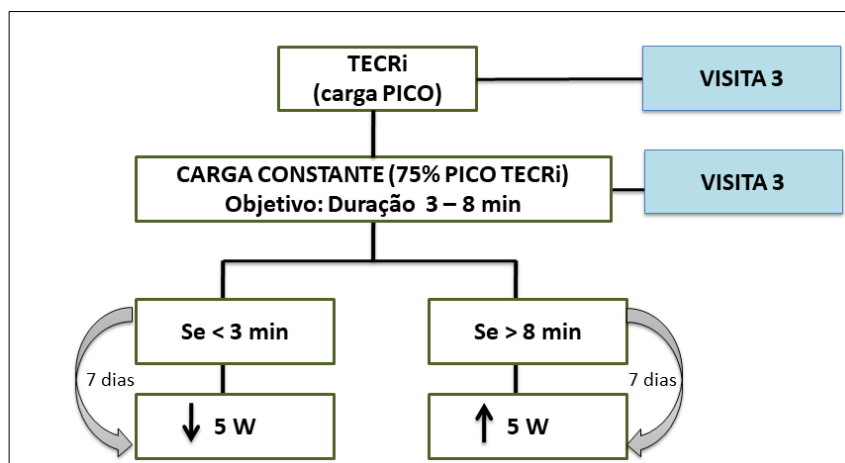
Broncodilatadores foram suspensos 24 horas antes da execução dos exames.

Foi realizada avaliação funcional pulmonar por meio de: espirometria, pletismografia de corpo inteiro (pré e pós BD com salbutamol 400µg), medida da D_{CO} , das pressões inspiratória e expiratória máximas e coleta de gasometria arterial.

4.5.3 Visita 3

Realização do TECRi em cicloergômetro, limitado por sintomas, seguido por 5 minutos de recuperação.

Após 60 minutos de repouso, o paciente realizou outro teste de exercício em cicloergômetro, de carga constante, para definição da carga a ser utilizada nos testes subsequentes com placebo e BD. Inicialmente foi aplicada 75% da carga máxima atingida no TECRi, com a finalidade de que o teste tivesse uma duração entre 3 a 8 minutos. Caso ultrapassassem 8 minutos de duração, o teste era repetido 7 dias após com um incremento de 5 W na carga inicialmente utilizada. Da mesma forma, se não alcançassem o tempo de 3 minutos, era agendada outra visita para repetição do exame com redução de 5 W da carga inicial (Figura 7)⁽¹²⁶⁾.



Fonte: Arquivo da autora

Figura 7. Protocolo para ajuste da carga

4.5.4 Visita 4

Uma vez definida a carga, foi realizada a randomização 1:1 e os pacientes foram submetidos ao TECR de carga constante até o limite da tolerância 40 minutos após a administração da medicação (salbutamol 5mg associado a 500 µg de ipratrópio por nebulização, ou placebo em ordem aleatória).

4.5.5 Visita 5

A quinta visita foi semelhante à quarta, diferindo apenas quanto à medicação fornecida previamente.

4.6 Mensurações

4.6.1 Espirometria

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema Clinical Pulmonary Function-Spirometry (CPF-S, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA). Os indivíduos realizaram pelo menos três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)⁽¹⁰⁴⁾.

As variáveis medidas foram: a capacidade vital forçada (CVF, L); o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁, L); a relação VEF₁/CVF (%), o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}, L/s). Para medida da capacidade vital lenta (CVL) o paciente foi orientado a inspirar profundamente até a capacidade pulmonar total (CPT), e em seguida expirar lentamente até o volume residual (VR), com posterior inspiração profunda. Essas variáveis também foram analisadas em % do previsto para a população brasileira e avaliadas antes e após BD (salbutamol 400µg)⁽¹²⁷⁾.

O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi definido pela presença da relação VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade, enquanto que o distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi caracterizado naqueles que tinham relação VEF₁/CVF dentro dos valores de referência com CVF e CPT abaixo do limite inferior da normalidade⁽¹²⁷⁾.

4.6.2 Volumes pulmonares estáticos, capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono e medida de pressão inspiratória e expiratória máxima

A avaliação da força muscular respiratória foi mensurada no pletismógrafo 1085 ELITE D (*Medical Graphics Corporation-MGC®*). A mensuração da pressão inspiratória máxima (Pi_{MAX}) foi feita a partir do volume residual (VR) e solicitando a inspiração com o máximo de esforço até a PI máx. A medida da pressão expiratória foi feita a partir da capacidade pulmonar total (CPT), requisitando a expiração com esforço máximo até atingir a PE máx⁽¹²⁸⁾.

Os indivíduos foram previamente instruídos sobre a realização de 5 manobras consecutivas, respeitando um intervalo de 1 minuto entre cada manobra para cada pressão avaliada, utilizando um clipe nasal para evitar fuga de ar pelas narinas e, durante a avaliação da pressão expiratória, era necessário que mantivesse as bochechas restringidas a fim de evitar auxílio muscular dessa região durante a manobra. Durante todo o procedimento, os indivíduos tiveram de manter-se sentados em uma cadeira com as costas apoiadas e os pés firmes no chão. Os pacientes realizaram três a cinco manobras máximas aceitáveis e reprodutíveis, com diferença inferior a 10% entre as medidas. O valor selecionado foi o mais alto^(129, 130).

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no sistema 1085 ELITE D (*Medical Graphics Corporation-MGC*), seguindo-se as recomendações padronizadas pela SBPT⁽¹⁰⁴⁾. Os seguintes valores foram obtidos em valores absolutos ou relativos: volume de gás torácico (TGV), medidas da CRF, VR, CI, resistência das vias aéreas, CPT e relação VR/CPT.

A medida da D_{CO} foi realizada por meio da técnica de Krogh modificada (respiração única sustentada por 10 segundos de 0,3% CO, 0,5% Neônio, 21% O₂, balanço de N₂), no mesmo sistema. O teste foi realizado com os pacientes conectados ao bocal acoplado ao pneumotacógrafo do tipo *Pitot (PreVent™, Medical Graphics Corporation, St Paul, MN, USA)*. Os valores de referência utilizados foram aqueles obtidos em uma amostra da população brasileira saudável^(131, 132).

4.6.3 Ecodopplercardiograma transtorácico

Foram realizados em todos os indivíduos exames E2D em aparelho GE Vivid 7 com transdutor eletrônico com orientação de fase, 1,5 – 4,3 MHz e monitorização eletrocardiográfica contínua, por um único examinador experiente. A medida da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi baseada na velocidade de regurgitação através da válvula tricúspide (V_{RT}). $PSAP = 4(V_{RT})^2 + PAD$, onde PAD é a pressão do átrio direito⁽¹³³⁾. Adicionalmente, foram analisadas a contratilidade do VD, a movimentação do septo interventricular, dimensão das câmaras cardíacas e FEVE. Os exames foram realizados em repouso.

A análise quantitativa das câmaras cardíacas seguiu as diretrizes da *American Society of Echocardiography*^(134, 135). A fração de ejeção biplanar do VE foi estimada pelo método de Simpson modificado. O *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)* foi obtido pela varredura do anel tricúspide lateral ao modo M (valor de referência > 16 mm)⁽¹³⁵⁾.

4.6.4 Gases arteriais

O paciente permaneceu na posição sentada, em repouso durante 10 minutos. Uma amostra de 2 mL de sangue da artéria radial na altura do túnel do carpo foi

coletada, após manobra de Allen e heparinização da agulha e seringa. A amostra foi analisada em aparelho de gasometria da marca Radiometer Copenhagen ABL 330® para obtenção do potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PaO₂, mmHg) e pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂, mmHg). A saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial foi derivada do pH e da PaO₂, assumindo-se uma curva de dissociação da hemoglobina padrão. A PaO₂ ideal foi calculada pela fórmula: $\text{PaO}_2 \text{ ideal} = 109 - 0,45 \times \text{idade}$, sendo que aqueles com níveis abaixo desses valores foram considerados como hipoxêmicos⁽¹³⁶⁾.

4.6.5 Análise da tomografia de alta resolução

As TCAR foram analisadas por dois pneumologistas, ambos com experiência em DPI. Para a apresentação dos dados, o padrão da DPI foi categorizado como PIU definitiva⁽¹³⁷⁾ ou outros padrões de DPI.

4.6.6 Teste de exercício cardiorrespiratório

4.6.6.1 TECR Incremental

O primeiro teste de exercício do protocolo foi incremental do tipo rampa em cicloergômetro (Medgraphics, CardioO₂, Minneapolis, MN). Os incrementos foram feitos a cada minuto de acordo com a seleção do programa feito previamente pelo examinador (5-15W/min de acordo com a atividade física e a dispneia do paciente). O exercício foi mantido até a exaustão ou até que qualquer um dos seguintes critérios fossem alcançados:

- Indícios de fadiga ou intolerância: incapacidade de manter a rotação do pedal > 40 rpm, confusão mental, palidez, náusea e/ou cianose;
- Redução da SpO₂ abaixo de 76%;
- Arritmias graves ou precordialgia;
- Infradesnivelamento do segmento ST maior que 2mm no eletrocardiograma;
- Redução de mais de 10 mmHg da pressão arterial sistólica;

- Elevação da pressão arterial sistólica $> 240\text{mmHg}$ ou diastólica $>120\text{mmHg}$.

Os testes foram realizados pela pesquisadora responsável e uma fisioterapeuta, ambas capacitadas e com material adequado para o atendimento de emergências cardiopulmonares.

Durante o TECRI foram obtidas, respiração por respiração: potência aplicada no TECR (W), captação pulmonar de oxigênio ($\dot{V}O_2$, mL/min), liberação pulmonar de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$, mL/min), razão de trocas respiratórias (R), ventilação minuto ($\dot{V}_E$, L/min), f (irpm), volume corrente (V_C), equivalentes ventilatórios para o O_2 e CO_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ e $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), pressão expiratória final de O_2 e CO_2 ($P_{EF}O_2$ e $P_{EF}CO_2$, mmHg). Eletrocardiograma de 12 derivações foi continuamente monitorizado e a pressão arterial sistêmica medida a cada 2 minutos de maneira não invasiva. Os indivíduos foram questionados quanto à sensação de esforço ventilatório e cansaço nos MMII a cada 2 minutos e ao final do teste de acordo com a escala categórica de Borg⁽¹³⁸⁾.

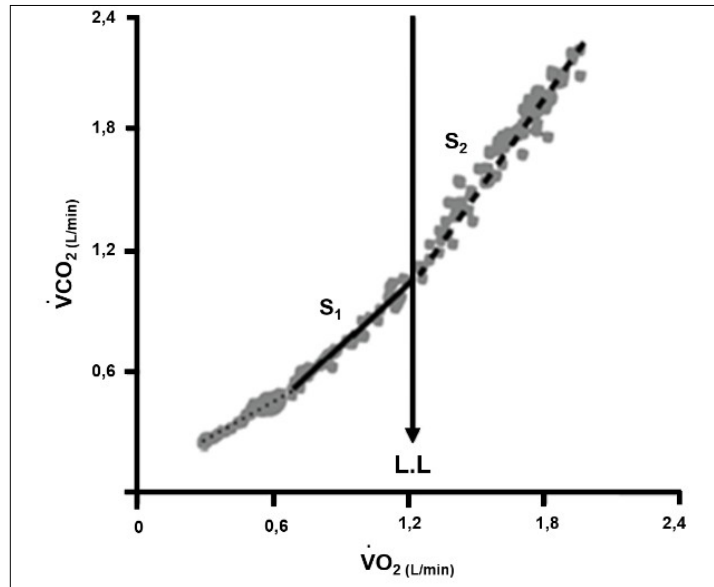
O início do teste foi com carga zero. Após dois minutos, foi iniciado o incremento da carga, prosseguindo-se até o pico do exercício. A velocidade de rotação do pedal esteve entre 55 e 65 rpm. O paciente foi encorajado a alcançar o exercício máximo por meio de um texto padronizado, devendo interromper frente aos critérios citados anteriormente. Os valores previstos foram extraídos do estudo realizado em população de indivíduos saudáveis sedentários de uma amostra aleatória selecionada a partir da população brasileira⁽¹³⁹⁾.

4.6.6.1.1 Determinação das variáveis de pico

Os valores de $\dot{V}O_{2PICO}$, $\dot{V}CO_{2PICO}$ e $\dot{V}_E PICO$ foram considerados como os valores médios nos últimos 20 segundos da rampa e foram comparados com valores de referência para a população brasileira⁽¹³⁹⁾.

4.6.6.1.2 Avaliação das variáveis submáximas

O $\dot{V}O_2$ no LL foi estimado por meio da técnica de trocas gasosas (*V-slope*) e, na impossibilidade de detecção por esta, utilizou-se a técnica ventilatória, por dois examinadores (Figura 8)⁽¹⁴⁰⁾ Foram estabelecidas regressões lineares durante a fase incremental do exercício para estabelecer as relações submáximas.



Fonte: Adaptado de Ramos et al. (2013).⁽¹⁴⁰⁾

Figura 8. Estimativa não invasiva do limiar de lactato baseado no método do V-slope

Notas: S_1 e S_2 são linhas referentes a duas inclinações sequenciais. S_2 é caracteristicamente mais inclinada que S_1 (>1). L.L.: Limiar de lactato estimado.

4.6.6.1.3 Inclinação da relação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$

Para o cálculo da taxa de variação da ventilação ($\Delta\dot{V}_E$) em relação à liberação pulmonar de dióxido de carbono ($\Delta\dot{V}CO_2$), utilizou-se a regressão linear do início do exercício até o ponto de compensação respiratória (PCR) e até o final do exercício⁽¹⁴¹⁾. A medida da inclinação até o final do exercício foi denominada de $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_{2TOTAL}$. Em pacientes onde foi possível identificar o PCR, a inclinação também foi calculada até este ponto. Logo, a variável $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_{2PCR}$ foi composta por este valor naqueles pacientes que atingiram o PCR e o valor da $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_{2TOTAL}$ naqueles nos quais não foi possível a identificação do PCR^(142, 143).

4.6.6.1.4 Inclinação da relação $\Delta \dot{V}O_2/\Delta W$

Após exclusão do atraso cinético inicial, foi realizado o cálculo da relação entre o O_2 e a potência aplicada⁽¹⁴¹⁾.

4.6.6.1.5 Inclinação da relação $\Delta FC/\Delta \dot{V}O_2$

Foi realizada regressão linear do início do exercício até o término do teste. Nos casos em que houve modificação da inclinação durante o esforço, considerou-se a inclinação com maior valor.

4.6.6.1.6 Análise morfológica da curva do pulso de oxigênio

O pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$) foi avaliado de maneira quantitativa (valor atingido no pico do esforço) e qualitativa. Para isso, as curvas de incremento do pulso de oxigênio, em relação ao tempo, foram analisadas por dois pesquisadores independentes quanto à presença de platô ou declínio no pico do esforço.

4.6.6.2 TECR de carga constante

Este teste foi precedido de um período de repouso de 2 minutos, seguido por mais 2 minutos de rotação do pedal sem carga e, posteriormente, incrementos progressivos de carga, de forma que a carga desejada fosse alcançada. O paciente foi orientado a manter as rotações entre 55 e 65 rpm. A cada 2 minutos foram realizadas medidas da capacidade inspiratória, descritas abaixo.

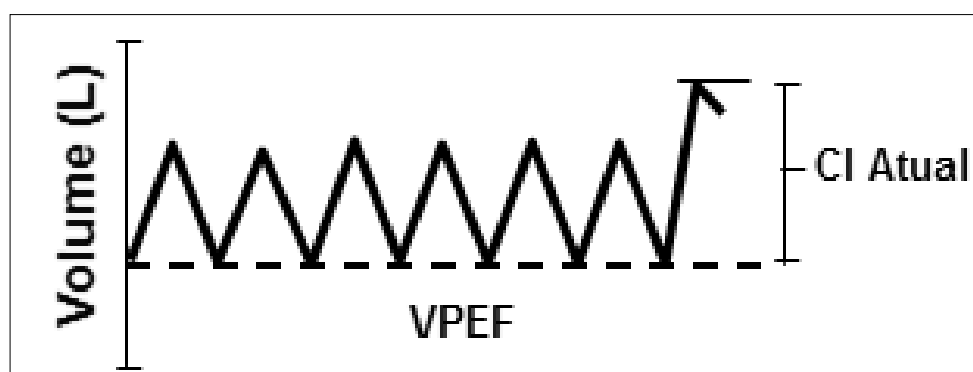
Os pacientes foram questionados acerca da sensação de dispneia e cansaço nos MMII no repouso, a cada minuto durante o exercício e ao final do teste por meio da escala de Borg.

4.6.6.2.1 Capacidade inspiratória

A HD foi avaliada com medidas seriadas da CI durante o exercício. Essa técnica assume que a CPT permanece constante durante o exercício^(144, 145). Assim,

alterações na CI refletem alterações proporcionais no VPEF ($CPT = VPEF + CI$). O volume pulmonar inspiratório final (VPIF) foi calculado como $CI - V_{CPICO}$, o VRI como $CPT - VPIF$. A relação VPIF/CPT também foi calculada. Validade, reprodutibilidade e sensibilidade a intervenções foram demonstradas usando essa técnica em pacientes com DPOC, apresentando ampla faixa de anormalidades funcionais^(71, 146).

A manobra de CI durante o exercício consistiu em instruir o paciente a respirar normalmente durante o exercício e após observação de, pelo menos, quatro ciclos respiratórios estáveis solicitou-se a realização de uma inspiração profunda até o máximo (presumidamente a CPT), seguida por uma expiração sem esforço adicional (Figura 9). Se ocorressem mudanças no padrão respiratório previamente à manobra (variações ao redor do VPEF), os valores de CI não eram aceitos. Foram realizadas duas manobras de CI em repouso, ao final do período sem carga e a cada 2 minutos após início do teste⁽⁷¹⁾.



Fonte: Guenette et al., 2013⁽⁷¹⁾

Figura 9. Exemplos de manobras de CI realizadas durante o exercício.

Nota: No exemplo o paciente inicia a manobra no VPEF demonstrado pelas linhas tracejadas. A correta avaliação do VPEF depende da estabilidade da CPT durante todo o exercício e da capacidade do indivíduo que está realizando a manobra de encher adequadamente os pulmões durante a manobra. Desta forma, o VPEF foi calculado como $CPT - CI$.⁽⁷¹⁾

O paciente teve que encerrar o teste caso apresentasse qualquer das condições referidas para o teste incremental. Considerou-se *Tlim* o período do teste onde a carga definida previamente foi mantida até ao final do teste. A interrupção pôde se dar por dispneia ou fadiga.

4.6.7 Critérios utilizados para definição alterações fisiopatológicas ao esforço⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾

- **Alterações cardiocirculatórias:** presença de platô na curva do pulso de oxigênio associado à redução do $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, mudança da inclinação da $\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$ ou LL precoce⁽¹²¹⁾.
- **Alterações ventilatórias:** relação $\dot{V}_E/VVM$ superior a 0,75 (mulheres) ou 0,85 (homens) durante o teste incremental ou presença de HD durante o teste de carga constante, descritos abaixo.
- **Alterações de trocas gasosas:** presença de redução de 4 ou mais pontos na SpO_2 .

4.6.8 Critérios de hiperinsuflação dinâmica (HD) e resposta ao BD durante o exercício

Os pacientes foram considerados hiperinsufladores caso apresentassem redução de pelo menos 200mL na CI e utilizou-se o critério de incremento de pelo menos 120 segundos no *Tlim* para classificar os respondedores ao BD^(126, 147).

Vale ressaltar que não foi realizada medida da capacidade inspiratória durante o teste de exercício incremental, devido à possível interferência na análise das curvas do pulso do oxigênio.

4.7 Cálculo da amostra

Para o cálculo da amostra, para avaliar resposta ao BD, foram utilizados dados da literatura de pacientes com DPOC, uma vez que não existem estudos disponíveis abordando resposta ao BD e mecanismos de limitação ao esforço na CFPE. Com base em um estudo realizado com DPOC, 50% dos pacientes apresentaram resposta clinicamente significativa com aumento de pelo menos 2 minutos no limite de tolerância (*Tlim*) após o uso do BD⁽¹⁴⁷⁾. Considerando-se uma taxa de resposta ao BD de 10% na CFPE, α de 0,05 e β de 80%, obtivemos o valor de 17 pacientes para o tamanho da amostra (estudo cruzado)⁽¹⁴⁸⁾.

4.8 Cálculos estatísticos

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e relativos (porcentagens). As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a natureza simétrica ou assimétrica dos dados, respectivamente. Todas as variáveis contínuas foram testadas quanto à distribuição por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. O teste t de Student ou o teste de Wilcoxon foram utilizados para a comparação de duas amostras independentes, de distribuição respectivamente normal ou não normal.

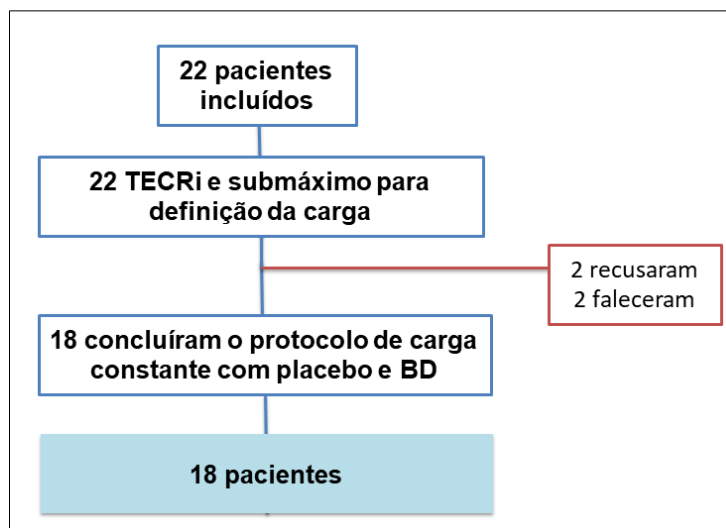
Para avaliação dos fatores associados com a presença de alterações cardiocirculatórias foi realizada regressão logística univariada. Posteriormente, estes fatores foram analisados por meio da curva ROC (*receiver operating characteristics*) para determinar o seu melhor valor (maior produto entre a sensibilidade e a especificidade) na identificação da presença de limitação cardiocirculatória.

O nível de significância estabelecido foi de $p \leq 0,05$. A análise estatística foi feita por meio do programa estatístico SPSS 20.0, Chicago, Illinois – USA

4.9 Referências

As referências bibliográficas mencionadas neste trabalho seguem as normas estabelecidas pelo modelo da Associação Brasileira de Normas Técnicas, sistema numérico.

Vinte e dois pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar foram avaliados prospectivamente no ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais da Unifesp. Todos os pacientes foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar incremental. Destes, 4 pacientes não concluíram o protocolo (2 faleceram antes do término das visitas e 2 recusaram continuar na pesquisa). Sendo assim, a amostra foi composta por 18 pacientes (Figura 10).



Fonte: Arquivo da autora

Figura 10. Fluxograma de inclusão

5.1 Características gerais

As características gerais da amostra estão descritas na Tabela 1. A média de idade encontrada foi 68,6 anos e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (83%). História atual ou pregressa de tabagismo foi descrita em 100% dos casos e a mediana da carga tabágica foi de 43 maços-ano.

Comorbidades cardiovasculares foram observadas em 9/18 (50%) pacientes, sendo um portador de doença coronariana controlada e os demais, hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 1. Características gerais de pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar (CFPE)

Variáveis clínicas	n = 18
Idade em anos, $\bar{x} \pm DP$	68,6 $\pm$ 5,4
Sexo masculino, n (%)	15 (83%)
Carga tabágica, maços-ano, mediana	43 [31 – 58]
Comorbidades cardiovasculares, n (%)	9 (50%)
Mahler, mediana	10 [8 – 10]
IMC, kg/m ² , $\bar{x} \pm DP$	25,8 $\pm$ 3,5

Notas: $\bar{x}$: média; DP: desvio-padrão; IMC: Índice de Massa Corpórea

Os dados são expressos em média $\pm$ desvio padrão ou em mediana $\pm$ intervalo interquartil.

5.2 Características funcionais

Os resultados de função pulmonar e gasometria arterial estão descritos na Tabela 2.

Os pacientes apresentavam características funcionais semelhantes. Nove pacientes (50%) apresentaram distúrbio ventilatório restritivo (DVR) leve, sendo que os demais pacientes apresentavam CVF e CPT dentro dos valores de referência. Não foi identificado DVO em nenhum paciente, utilizando-se os critérios estabelecidos⁽¹²⁷⁾. Nenhum paciente apresentou aumento do VR e em 4 pacientes foi observado aumento da resistência específica das vias aéreas.

Na maioria dos casos (61%) foi observada D_{CO} acentuadamente reduzida.

Vale ressaltar que a fraqueza muscular respiratória leve foi observada em apenas um paciente.

Tabela 2. Características funcionais e gasométricas de pacientes com CFPE

Variáveis funcionais	CFPE (n = 18)	CFPE (n = 18)
	Pré - BD	Pós - BD
CVF, % previsto	85 ± 17	87 ± 18
CV, % previsto	86 ± 17	87 ± 17
VEF ₁ , % previsto	82 [76 – 98]	92 ± 16
VEF ₁ /CVF	0,79 ± 0,10	0,80 ± 0,9
FEF ₂₅₋₇₅ , % previsto	89 [61-122]	114 [86-154]
VVM, L/min	100 ± 23	
D _{CO} , % previsto	37 ± 13	
CI, % previsto	74 ± 16	81 ± 10
CPT, % previsto	78 ± 13	79 ± 14
VR, % previsto	89 ± 26	82 ± 25
VR/CPT	0,36 ± 0,07	0,36 ± 0,06
sR _{VA}	5,4 ± 6,4	3,0 ± 4,0
CVF/D _{CO}	1,9 [1,8 – 3,3]	
PI Max, cmH ₂ O	87 ± 44	
PE Max, cmH ₂ O	105 ± 11	
Gasometria arterial		
pH	7,43 ± 0,02	
HCO ₃ , mmol/L	23 ± 3	
PaCO ₂ , mmHg	36 ± 5	
PaO ₂ , mmHg	73 ± 14	
SaO ₂	94 ± 2	

Notas: BD: broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado no primeiro segundo; FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório forçado em 25-75% da CVF; VVM: ventilação voluntária máxima; D_{CO}: medida da capacidade pulmonar de difusão para o monóxido de carbono; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; PI Max: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima. PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; HCO₃⁻: íon bicarbonato, SO₂: saturação da oxihemoglobina. Os dados são expressos em média ± desvio padrão ou em mediana ± intervalo interquartil.

Destaca-se ainda que não houve diferença entre a VVM medida e calculada (37,5 x VEF₁) nessa amostra.

Em relação aos dados da gasometria arterial, observou-se PaCO₂ abaixo dos limites de referência em 6/18 (33%) pacientes e hipoxemia em repouso em 11/18 (61%) pacientes.

5.2.1 Resposta ao broncodilatador no repouso

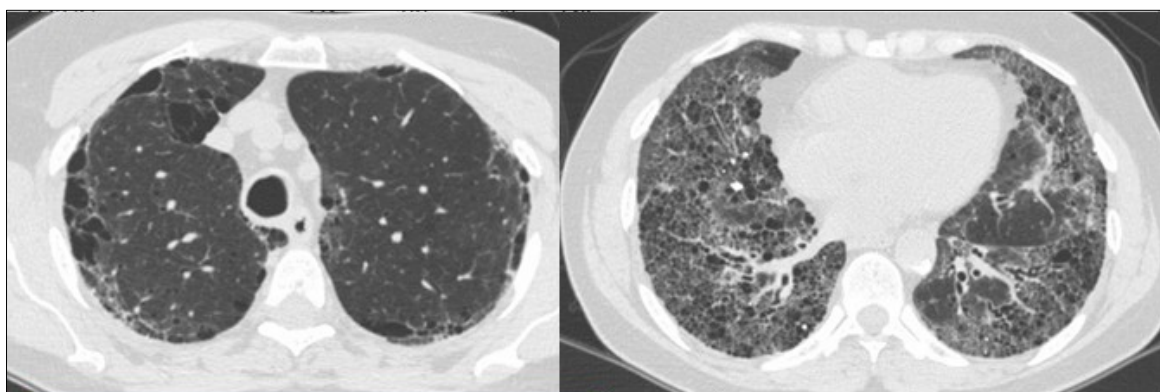
A análise comparativa das variáveis funcionais antes e após administração do BD (salbutamol 400 µg) estão descritas na Tabela 2. Apenas um paciente apresentou resposta significativa ao BD no repouso de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)⁽¹²⁷⁾.

5.3 Características ecocardiográficas e análise tomográfica

Os achados do ECOTT estão descritos na Tabela 3.

Não foi possível estimar a PSAP em dois pacientes. A VRT foi maior que 2,8m/s em 6/18 (30% dos pacientes), porém com função ventricular direita preservada em todos. Apenas um paciente apresentava VRT maior que 3,4m/s, portanto com probabilidade alta de HP, os demais pacientes (5/18) apresentavam probabilidade intermediária de HP ao ECOTT⁽¹⁴⁹⁾. O tamanho do VD variou de 17 a 30mm. O tamanho do átrio esquerdo (AE) encontrava-se aumentado em um paciente.

Na análise tomográfica, observamos que 9/18 (50%) dos casos apresentavam padrão compatível com PIU definitiva, nos demais, identificamos outros padrões de DPLs fibrosantes (Figura 11).



Fonte: Arquivo da autora

Figura 11. Exemplo de paciente do estudo com evidência de enfisema parasseptal em campos pulmonares superiores com vidro fosco e bronquioloectasias de tração em campos pulmonares inferiores (Padrão não- PIU)

Tabela 3. Dados do ecodopplercardiograma

Ecodopplercardiograma	n = 18
PSAP, mmHg	37 ± 9
AE, mm	36 ± 5
VRT, m/s	2,6 ± 0,5
VD, mm	21 ± 3
FEVE, %	66 [64 – 73]

Nota: PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; AE: átrio esquerdo; VRT: velocidade de refluxo tricúspide VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Os dados são expressos em média ± desvio padrão ou em mediana ± intervalo interquartil.

*O VRT não foi quantificado em dois pacientes.

5.4 Respostas ao exercício incremental

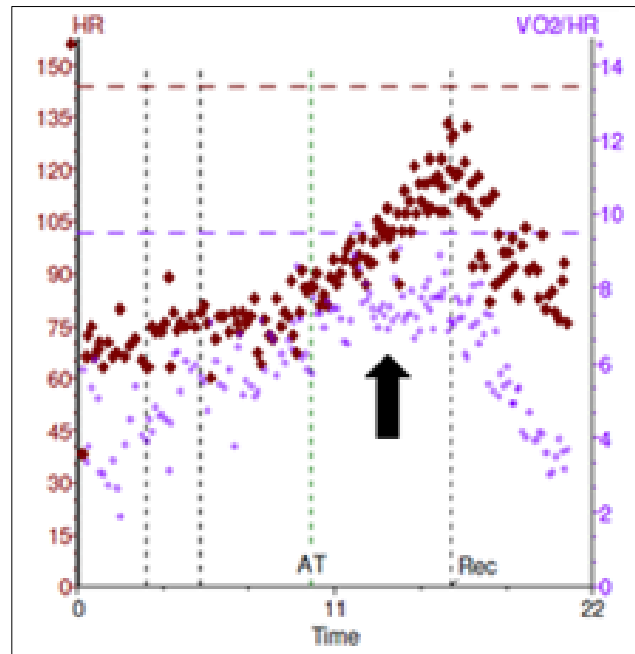
5.4.1 Respostas metabólicas

As respostas metabólicas, cardiovasculares, ventilatórias, de trocas gasosas e subjetivas estão descritas na Tabela 4.

A captação pulmonar de oxigênio absoluta no pico do exercício ($\dot{V}O_2$ pico) em porcentagem do previsto esteve reduzida em (15/18) 83% dos casos. Foi possível determinar o LL em todos os pacientes e 6/18 (33%) atingiram o LL precocemente. O $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ encontrava-se abaixo dos valores de referência em apenas um paciente. Três pacientes apresentaram $\dot{V}O_2$ pico dentro dos limites da normalidade. Todos os pacientes preencheram os critérios de teste de exercício máximo, incluindo a FC superior a 85% do previsto.

5.4.2 Respostas cardiovasculares

O valor do pulso de oxigênio esteve abaixo dos valores de referência em 12/18 (66%) dos pacientes com CPFE e 10/18 (55,5%) apresentaram platô (Figura 12) em sua curva. Nenhum paciente apresentou declínio do pulso de oxigênio. Considerando os critérios estabelecidos de presença de platô na curva do pulso de oxigênio associado à redução do $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, mudança da inclinação do $\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$ e limiar de lactato precoce, 10/18 (55,5%) pacientes apresentaram limitação cardiocirculatória.



Fonte: Arquivo da autora

Figura 12. Exemplo de um paciente com evidência de platô na curva do pulso de oxigênio no TECRI

5.4.3 Respostas ventilatórias

Conforme descrito na Tabela 4, os pacientes apresentaram relação $\dot{V}_E/V_{VM}$ dentro dos limites de referência. Apenas em um paciente foi observado ausência de reserva ventilatória no pico do exercício.

A maioria dos pacientes (94%) apresentou respostas ventilatórias excessivas durante o esforço físico, com $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}_{CO_2}$ variando de 25 a 74.

5.4.4 Trocas gasosas

A dessaturação no pico do esforço foi observada em 17/18 (94%) dos pacientes no TECRI.

5.4.5 Sintomas

O sintoma limitante mais prevalente no pico de exercício incremental foi o desconforto em membros inferiores 11/18 (61%). Em apenas 3/18 (16%) pacientes a dispneia foi responsável pela interrupção do esforço.

Tabela 4. Respostas metabólicas, cardiovasculares, ventilatórias, de trocas gasosas e subjetivas de 18 pacientes com CFPE submetidos ao TECRI

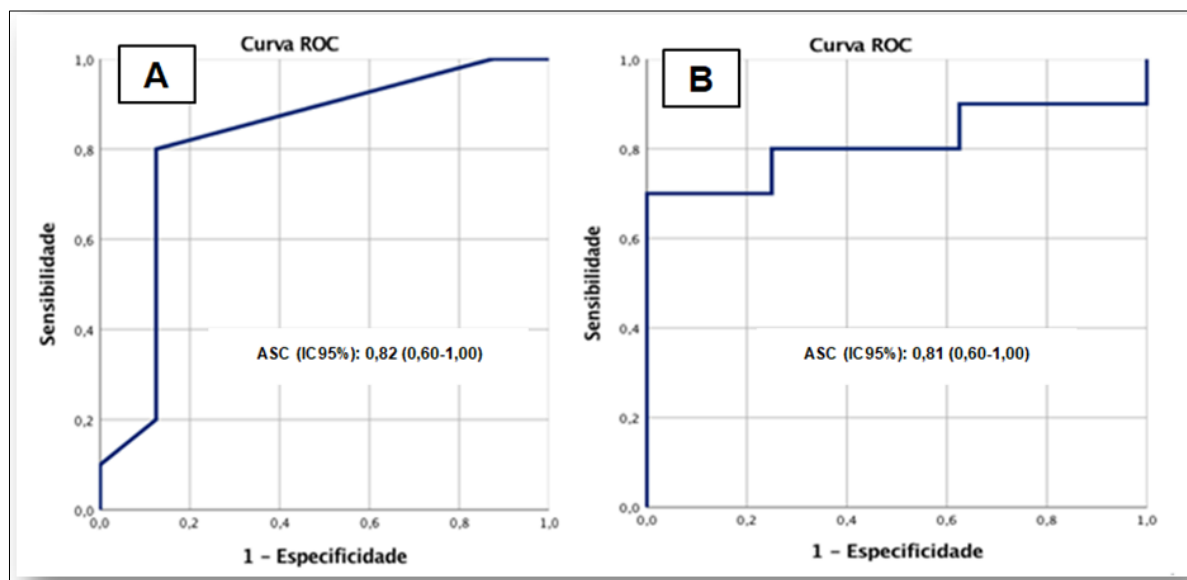
Variáveis	$\bar{x} \pm DP$ ou mediana
Metabólicas	
Carga P_{ICO} (W)	60 ± 26
$\dot{V}O_{2PICO}$, % previsto	68 ± 13
$\dot{V}O_{2PICO}$ (mL/Kg/min)	14 ± 3
$\dot{V}O_{2LL}^{\mu}$	47 [38 -59]
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, ml/min/W	$9,8 \pm 2,5$
RER_{PICO}	$1,1 \pm 0,1$
Cardiovasculares	
Pulso de O_2 pico (mL/bat)	$7,7 \pm 2,2$
Pulso de O_2 , % previsto	77 ± 17
$\Delta FC / \Delta\dot{V}O_2$,	65 ± 17
FC pico, % previsto	130 ± 16
Ventilatórias	
$\dot{V}_E/VVM$	$0,55 \pm 0,15$
$\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$	48 ± 12
Trocas gasosas	
SpO_2 REPOUSO (%)	93 ± 5
SpO_{2PICO} (%)	85 ± 5
ΔSpO_2 (%)	8 [5 - 9]
$P_{EF}CO_{2PICO}$ (mmHg)	30 ± 8
$P_{EF}CO_{2AT}$ (mmHg)	30 [27-34]
Sintomas/ Borg	
Dispneia $_{PICO}$	5 ± 2
$MMII_{PICO}$	7 [5 -9]

Notas: W: watts; $\dot{V}O_2$: captação pulmonar de oxigênio; $\dot{V}O_{2LL}^{\mu}$: captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato; RER: coeficiente de troca gasosa; FC: frequência cardíaca; ΔFC : variação da frequência cardíaca; $\dot{V}_E$: ventilação minuto; Vc: volume corrente VVM: ventilação voluntária máxima; $\dot{V}CO_2$: liberação pulmonar de CO_2 ; SpO_2 : saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso; $P_{EF}CO_2$: pressão expiratória final de CO_2 . Os dados são expressos em média $\pm$ desvio padrão ou em mediana $\pm$ intervalo interquartil.

5.5 Testes para identificação dos fatores associados à limitação cardiocirculatória

O tamanho do VD foi a única variável associada com a presença de limitação cardiocirculatória. A significância da associação entre a relação CVF/D_{CO} e a presença de limitação cardiocirculatória foi limítrofe ($p=0.05$) (Tabela 5).

A curva ROC foi utilizada para determinar o melhor ponto de corte da relação CVF/D_{CO} e tamanho do VD ao ECOTT para identificação da presença de alterações cardiocirculatórias (Figura 13). Frente a relevância clínica da relação CVF/D_{CO} na avaliação de presença de comprometimento da circulação pulmonar nas DPLs, optamos por utilizá-la nesta análise. O tamanho do VD $\geq 20\text{mm}$ e a relação CVF/D_{CO} $\geq 2,2$ apresentaram sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo altos para identificação dos fatores associados à presença de alterações cardiocirculatórias na CFPE (Tabela 6).



Fonte: Arquivo da autora

Figura 13. Curvas ROC para tamanho do VD ao ECOTT (A) e relação CVF/DCO (B) na identificação da presença de alterações cardiocirculatórias ao esforço em pacientes com CFPE

Notas: ASC: área sob a curva; ROC: *receiver operating characteristic*; VD: ventrículo direito; ECOTT: ecodopplercardiograma transtorácico; CVF: capacidade vital forçada; DCO: capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono; CFPE: combinação fibrose pulmonar e enfisema.

Tabela 5. Regressão logística univariada para predição de limitação cardiocirculatória em pacientes com CFPE

	β	EP	W	Valor p	Razão de Chances	IC 95%
VD, mm	0,6	0,3	4,13	0,04	1,82	1,02 - 3,37
CVF/D _{co}	2,42	1,23	3,84	0,05	11,22	1,00 – 126

Notas: CFPE: combinação fibrose pulmonar e enfisema; β : coeficiente no modelo; EP: erro padrão; W: teste de Wald.

Tabela 6. Testes para identificação das alterações cardiocirculatórias na CFPE

	VD	CVF/D _{co}
Ponto de corte	20mm	2,2
Sensibilidade	80%	70%
Especificidade	88%	88%
VPP	89%	87%
VPN	78%	70%

Notas: D_{co}: Capacidade pulmonar de difusão ao monóxido de carbono; CVF: capacidade vital forçada; VD: ventrículo direito; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

5.6 Testes de exercício de carga constante

Nos testes de carga constante observou-se que 10/18 (55,5%) pacientes realizaram o protocolo com 75% da carga máxima atingida no teste incremental. Foi necessário aumentar a carga inicial em 6/18 (33%) pacientes por ultrapassarem o tempo de 8 minutos e, em 2 pacientes o teste foi repetido com uma carga inferior para alcançar o tempo pré-determinado. Em média, a carga utilizada nos testes de carga constante foi de 77% da carga de pico alcançada no TECRI. A FC em % do previsto observada foi de 80,6%. A mediana da escala de Borg para dispneia foi de 7, com valores variando de 2 a 10.

No término do teste de carga constante (placebo), a relação Vc/CI encontrava-se elevada ($0,81 \pm 0,12$), sendo que em doze foi superior a 0,75. A relação VPIF/CPT foi de $0,59 \pm 0,06$. O VRI no término do teste de carga constante foi de 350 ± 250 mL.

5.7 Frequência das alterações fisiopatológicas no TECR incremental e teste de carga constante

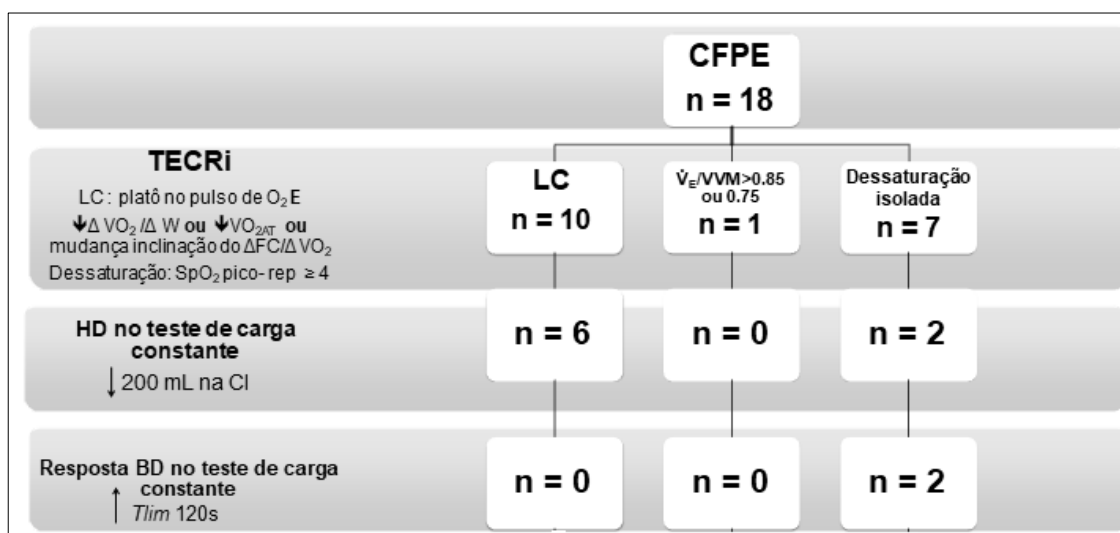
A frequência das alterações fisiopatológicas aos esforços em 18 pacientes submetidos ao TECRi e de carga constante estão descritos nas Figuras 14 e 15.

Alterações cardiocirculatórias ao esforço foram observadas em 10/18 (55,5%) pacientes; 9/18 (50%) pacientes apresentaram alterações ventilatórias (1 demonstrou ausência de reserva ventilatória ao TECRi e 8 apresentaram HD ao teste de carga constante) e apenas um paciente não dessaturou. Por outro lado, em 4/18 (22,2%) pacientes foi observada apenas dessaturação no pico do exercício, sem alterações ventilatórias ou cardiocirculatórias.

O $\dot{V}O_2$ encontrou-se dentro dos valores de referência em 3 pacientes, porém todos apresentaram alterações nas trocas gasosas, ventilatórias e/ou cardiocirculatórias.

Em um único paciente não observamos dessaturação, critérios de limitação ventilatória ou cardiocirculatória, porém apresentava capacidade aeróbica reduzida ($\dot{V}O_2$: 51% do previsto), resposta ventilatória excessiva, com pulso de oxigênio reduzido, porém sem platô na sua morfologia.

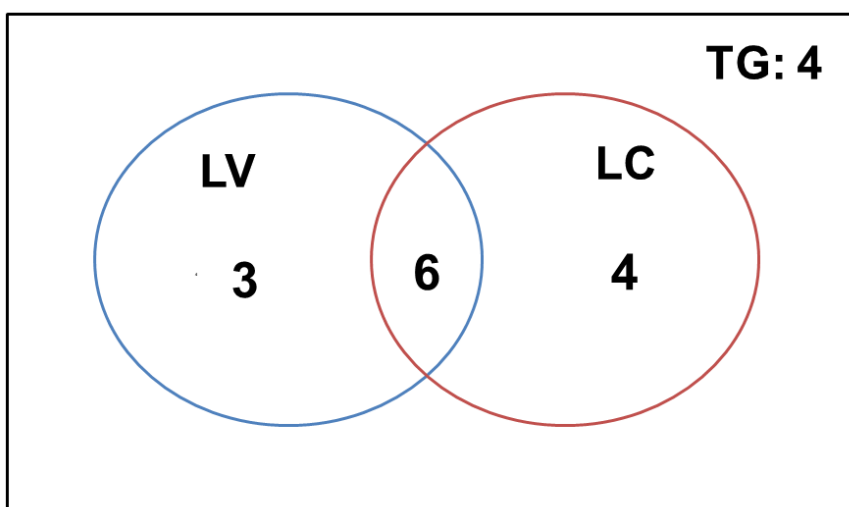
Observou-se que 6 pacientes que apresentaram HD no teste de carga constante, também tinham alterações cardiocirculatórias ao esforço. Curiosamente, no único paciente em que foi observado aumento da $\dot{V}_E/VVM$, não foi evidenciada redução significativa da CI durante o esforço.



Fonte: Arquivo da autora

Figura 14. Frequência dos mecanismos de limitação ao esforço em 18 pacientes com CFPE

Nota: TECRI: Teste de exercício cardiorrespiratório incremental; LC: limitação cardiocirculatória; HD: hiperinsuflação dinâmica; BD: broncodilatador; CI: capacidade inspiratória



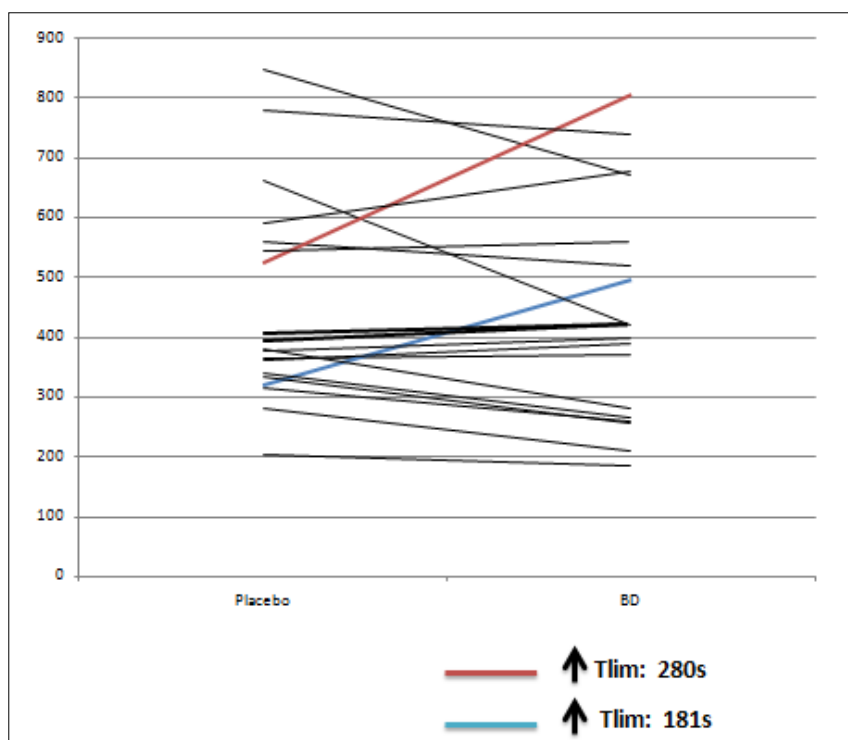
Fonte: Arquivo da autora

Figura 15. Frequência dos mecanismos de limitação após análise dos testes de carga constante

Notas: LV: limitação ventilatória; LC: limitação cardiocirculatória; TG: trocas gasosas. Em um paciente não foi observada dessaturação, ou critérios de limitação ventilatória ou cardiocirculatória.

5.8 Resposta ao broncodilatador no esforço físico

Como descrito anteriormente, em oito pacientes foi observada HD. Utilizando o critério de aumento de pelo menos 120 segundos no *Tlim*, apenas 2 tiveram resposta significativa ao BD durante o esforço conforme demonstrado na (Figura 16). Vale ressaltar que os dois pacientes que apresentaram aumento do *Tlim* também não apresentaram redução da CI após administração do BD.



Fonte: Arquivo da autora

Figura 16. Representação gráfica da resposta ao BD(*Tlim*) dos 18 pacientes com CFPE que concluíram o protocolo de carga constante

No presente estudo, em linha com a nossa hipótese principal, as alterações cardiocirculatórias contribuíram para a limitação ao esforço em pacientes com CFPE, sendo o mecanismo observado em 55,5% dos pacientes. Demonstramos que o tamanho do VD ($\geq 20\text{mm}$) ao ECOTT e a relação CVF/ D_{CO} ($\geq 2,2$) identificam a presença de alterações cardiocirculatórias em pacientes com CFPE com alto valor preditivo positivo. Apesar da hiperinsuflação dinâmica ter ocorrido em 8 pacientes, a resposta ao broncodilatador foi incomum.

6.1 Características gerais dos pacientes

Os indivíduos incluídos neste estudo apresentam características similares às séries relatadas na literatura. A amostra foi constituída, em sua maioria, por homens, com carga tabágica significativa, sintomáticos e com idade superior a 65 anos. Do mesmo modo, as características funcionais encontradas, foram as esperadas para CFPE, com valores à espirometria próximos da normalidade, porém com D_{CO} acentuadamente reduzida. Do ponto de vista radiológico, a amostra foi heterogênea. Apenas metade dos pacientes apresentavam padrão compatível com PIU definitiva, entre os demais, o padrão tomográfico foi variável.

Por se tratar de pacientes com idade superior a 60 anos, com história prévia de tabagismo, a presença de comorbidades foi elevada. Sete eram portadores de HAS e apenas um com antecedente de doença arterial coronariana, sem, no entanto, apresentar critérios de descompensação clínica e acometimento miocárdico. Optamos por não incluir os pacientes com FEVE inferior a 50%, uma vez que poderia ser um viés importante na análise da limitação cardiocirculatória. No contexto clínico da avaliação dos sintomas de portadores de CFPE, a presença de comorbidades deve ser considerada. Vainshelboim et al. realizaram um estudo descritivo para avaliar as alterações fisiopatológicas e limitação ao esforço em 34 pacientes portadores de FPI por meio do TECRI. A presença de comorbidades cardiovasculares foi frequente no estudo (38%) e houve correlação entre o $\dot{V}O_2$ e a FEVE, sugerindo que as alterações cardiocirculatórias encontradas nesse trabalho podem estar associadas à doença de câmara cardíaca esquerda⁽¹¹⁵⁾.

A probabilidade de presença de HP ao repouso, avaliada por meio do ECOTT nesta amostra, foi intermediária ou alta em 30% dos pacientes, prevalência menor

que as observadas em séries anteriores⁽³⁾. Investigar as alterações cardiocirculatórias ao esforço neste cenário tem grande valia.

6.2 Teste de exercício cardiopulmonar incremental

6.2.1 Alterações metabólicas

A capacidade aeróbica se mostrou reduzida na maioria dos pacientes. Por outro lado, apenas 33% atingiram precocemente o limiar de lactato e apresentaram valores reduzidos do $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$. Vários fatores relacionados à oferta e extração de oxigênio colaboram para a redução do $\dot{V}O_2$ comumente observada na CFPE. Entretanto, em 3 pacientes da nossa amostra, foi observada capacidade aeróbica preservada, porém todos eram sintomáticos e apresentavam dessaturação, alterações ventilatórias e/ou cardiocirculatórias. Vale ressaltar que a presença de $\dot{V}O_2$ pico dentro dos valores de referência não exclui a perda da capacidade aeróbica em indivíduos com valores prévios acima dos limites de referência.

6.2.2 Alterações ventilatórias e de trocas gasosas

Ao submeter os indivíduos ao esforço máximo, observamos que 94,4% apresentaram dessaturação. A alteração significativa de trocas gasosas é totalmente previsível nessa população, já que estamos diante de uma doença em que a intensa destruição parenquimatosa causada pela concomitância da fibrose e do enfisema é uma característica marcante. Além disso, a vasculopatia associada também pode colaborar de forma significativa com essas alterações.

Adicionalmente, constatamos que 94% dos pacientes apresentaram respostas ventilatórias excessivas durante o esforço e 50% tiveram valores iguais ou superiores a 48 na inclinação da relação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$. Esse dado condiz com as alterações fisiopatológicas presentes na CFPE que comporta vários fatores que implicam no aumento da demanda ventilatória⁽³⁾. Vale destacar que, valores da inclinação da relação $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ superiores a 48 foram associados à presença de vasculopatia em pacientes com FPI⁽¹²¹⁾. O tamanho desta amostra não permitiu

realizar análises da associação da $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}_{CO_2}$ com a presença de limitação cardiocirculatória.

A presença da limitação ventilatória por meio da análise da $\dot{V}_E/V_{VM}$ esteve presente em apenas um paciente. Esse achado está de acordo com um interessante estudo de Glaser et al. que teve como objetivo avaliar a intolerância ao esforço em pacientes com FPI, na ausência ou presença de hipertensão pulmonar associada. Como resultado, foi observado que os pacientes apresentaram reserva ventilatória no pico do exercício, concluindo que a limitação ventilatória não foi o principal mecanismo de limitação ao esforço nesses indivíduos⁽¹⁰²⁾. Por outro lado, atualmente está claro que a avaliação dos volumes operantes durante o TECR identifica de maneira mais sensível, que a relação $\dot{V}_E/V_{VM}$, a restrição mecânica nessa população⁽⁷⁰⁾. Entretanto, optamos por utilizar a análise ao declínio da CI para avaliação da limitação ventilatória durante o teste de carga constante ao invés do TECRi, pela facilidade de obtenção e interpretação, e sobretudo para não interferir na obtenção do pulso de oxigênio.

6.2.3 Alterações cardiocirculatórias

Alterações cardiocirculatórias ao esforço foram observadas na maioria dos pacientes, mesmo nesta amostra em que, em 70% dos pacientes, a probabilidade da presença de HP ao repouso avaliada por meio do ECOTT era baixa.

É indiscutível que o melhor método para avaliar limitação cardiocirculatória nesta população seria por meio de TECR invasivo⁽¹¹⁶⁾, pois apesar de uma probabilidade pré-teste elevada de comprometimento hemodinâmico central ao esforço, existe a possibilidade de múltiplos fatores envolvidos na limitação ao exercício. Porém trata-se de um exame invasivo e de alta complexidade. A análise do pulso de oxigênio e principalmente a sua morfologia (presença ou ausência de platô), é a variável do TECR não invasivo com maior potencial de identificar a limitação cardiocirculatória central. Estudos, em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstraram correlação moderada a alta, entre pulso de oxigênio e o volume sistólico, medido de forma invasiva^(150, 151).

Em estudo do nosso grupo, ao compararmos a morfologia do pulso de oxigênio entre pacientes com hipertensão arterial pulmonar e miopatia mitocondrial (condição de extrema alteração da extração periférica de oxigênio), demonstramos

que o padrão de platô do pulso de oxigênio é prevalente na hipertensão arterial pulmonar, porém incomum na miopatia mitocondrial⁽¹¹⁸⁾. Desta forma, no nosso estudo, além da morfologia do platô no pulso de oxigênio, consideramos a presença de pelo menos um dos seguintes fatores para caracterizar a limitação cardiocirculatória: redução do $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, presença de LL precoce ou alteração da inclinação $\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$.

Quanto às respostas subjetivas, dor em membros inferiores foi o sintoma limitante ao esforço mais frequente (55% dos casos), compatível com os achados encontrados na existência de limitação cardiocirculatória, porém não é possível descartar que fatores periféricos também estejam presentes nesta população, como se observa naqueles pacientes com DPOC ou DPI isoladas.

As alterações vasculares presentes nas DPis têm sido cada vez mais estudadas e descritas na literatura, especialmente na FPI. Pesquisas recentes demonstram que o desenvolvimento da vasculopatia vai além do conhecido mecanismo de vasoconstrição hipóxica e incluem uma complexa interação entre células epiteliais, fibroblastos e células vasculares. Essa interação parece ser regulada por promotores e inibidores da angiogênese e os componentes centrais possivelmente estão relacionados a apoptose endotelial e remodelamento induzido pelo fator de crescimento da parede vascular (Figura 17).

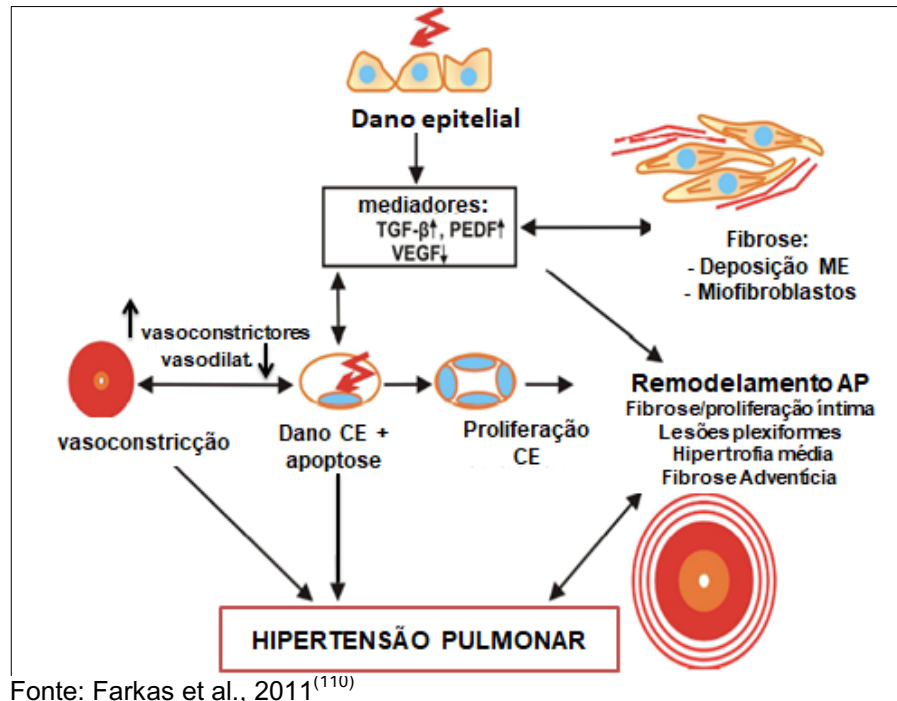


Figura 17. Mecanismo da HP na FPI

Nota: O dano epitelial produz diferentes mediadores. Esses, por sua vez, induzem a ativação de fibroblastos com deposição da matriz extracelular (ME) desencadeando a fibrose. Alguns desses mediadores (Ex: TGF- β), também ativam células endoteliais (CE). Como resultado, há um desequilíbrio favorecendo o aumento de fatores angiostáticos (PEDF – fator derivado do epitélio pigmentar) e redução de fatores angiogênicos (VEGF – fator de crescimento endotelial vascular) causando apoptose das CE. A apoptose dessas células faz com que haja um aumento da produção de vasoconstritores e redução de vasodilatadores levando a vasoconstrição de células musculares lisas. Ao mesmo tempo, também reduz a densidade do vaso e aumenta a produção de fatores de crescimento vascular de CML (células musculares lisas) o que é importante para o remodelamento de células mesenquimais na parede da AP (artéria pulmonar). Além disso, a apoptose da CE também resulta na proliferação de CE resistentes, causando lesões angioproliferativas, incluindo lesões plexiformes. Outro componente do remodelamento da parede da AP é a liberação de fatores adicionais gerados no tecido fibrótico, que também colaboram para o remodelamento da parede externa do vaso.

Os dados na literatura sobre a vasculopatia na CFPE ainda são escassos.

Um relato de caso foi pioneiro ao comprovar a presença de hipertrofia e espessamento da camada íntima e média de artérias e veias de um paciente com PINE idiopática e enfisema complicada com HP. Interessantemente, por meio da necropsia, foi visto que as alterações vasculares ocorreram não só nas áreas de pulmão comprometido, como também nas áreas de pulmão normal⁽¹⁵²⁾.

Posteriormente, Awano et al.⁽¹⁵³⁾ comprovaram esses achados avaliando as alterações vasculares pulmonares (venosas e arteriais) por meio da análise

histológica de pacientes com CFPE e comparou com a FPI e o enfisema separadamente. Nesse estudo foi encontrada vasculopatia moderada a grave no grupo da CFPE, mas não houve diferença significativa nas áreas fibróticas e enfisematosas entre os três grupos. Por outro lado, chamou atenção que as alterações venosas e arteriais nas áreas pulmonares preservadas foram mais extensas no grupo da CFPE. Além disso, eles ainda observaram que a vasculopatia é mais significativa nas áreas de fibrose em comparação às áreas de enfisema. Assim sendo, esse estudo sugere que maior extensão da fibrose aumenta o risco da associação com a vasculopatia. Neste presente estudo, não realizamos a análise quantitativa da fibrose ou do enfisema.

6.3 Variáveis associadas à limitação cardiocirculatória

Na análise univariada, as variáveis que se associaram às alterações cardiocirculatórias foram o tamanho do VD e a relação CVF/D_{CO} , sendo que a associação desta última foi limitrofe (HR: 11,22; IC 1,00 -126 p=0,05)

A redução da D_{CO} é comum em doenças vasculares e fibrosantes. A correlação entre HP e essa variável já foi observada em alguns estudos. Awano et al.⁽¹⁵³⁾ demonstraram que pacientes com CFPE e $D_{CO} \leq 50\%$ tinham mais alterações vasculares que aqueles com níveis mais preservados de difusão. Lettieri et al.⁽¹⁵⁴⁾ concordaram com esses dados quando observaram menores valores de D_{CO} em pacientes com FPI e HP diagnosticado por meio do cateterismo cardíaco direito.

Sabe-se que o cateterismo cardíaco direito, apesar de ser o padrão – ouro para o diagnóstico de HP é um método invasivo e têm indicações restritas nas DPIs que incluem avaliação pré-operatória de transplante, suspeita de concomitância com HP do grupo 1 e em casos com potencial implicação terapêutica⁽¹⁵⁵⁾. Além disso, em se tratando de pacientes com idade mais avançada, portadores de comorbidades e sintomáticos, abordagens não invasivas se tornam mais atraentes, uma vez que são mais seguras e menos complexas.

No nosso trabalho, demonstramos que valores da relação $CVF/D_{CO} \geq 2,2$ e o tamanho do VD ≥ 20 mm identificam a presença alterações cardiocirculatórias com alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. Outras variáveis de interesse como $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ e padrão tomográfico não apresentaram associação

com a presença de limitação cardiocirculatória, provavelmente pelo tamanho reduzido da amostra.

6.4 Resposta ao broncodilatador no repouso

Apenas um paciente apresentou resposta significativa ao broncodilatador na prova de função pulmonar de repouso. Este mesmo paciente também preencheu o critério de HD e teve resposta ao BD durante o esforço. Porém, frente ao número pequeno de respondedores, não foi possível realizar análises de associação.

Somente um estudo, como citado anteriormente, avaliou a eficácia da associação entre LABA e CI nesta doença. Como resultado observou-se melhora significativa radiológica e funcional ao repouso naqueles que utilizaram a medicação após 12 meses. Além disso, o tratamento instituído também diminuiu os riscos de exacerbações agudas. A melhora radiológica encontrada torna questionável os resultados desse estudo⁽⁵³⁾ Portanto, a utilização de BD em pacientes com CFPE não tem suporte na literatura médica.

6.5 Resposta ao broncodilatador no exercício

A HD foi identificada em oito pacientes nesse estudo. A redução da CI, no teste de carga constante, superior a 200mL foi utilizado como critério de HD. Não utilizamos o volume de reserva inspiratório como critério de limitação ventilatória, por não existir definição na literatura do valor do volume de reserva inspiratória crítico, como já descrito na DPOC, nesta população de combinação de doenças.

Entre os pacientes com HD, apenas 2 tiveram aumento significativo do *Tlim* no esforço físico após o uso do broncodilatador. Curiosamente, os seis pacientes que apresentaram limitação cardiocirculatória e ventilatória concomitantemente não tiveram resposta ao BD, sugerindo que o componente cardiocirculatório possa ter predominado. Como a HD foi avaliada no teste de carga constante, não é possível afirmar que foi um fator limitante ao exercício, mas sim um mecanismo fisiopatológico presente durante o esforço.

6.6 Implicações clínicas

A dessaturação ao esforço foi a alteração presente na quase totalidade dos pacientes. Estudos para avaliação dos efeitos da oxigenoterapia neste contexto devem ser realizados.

A presença de alterações cardiocirculatórias também foi marcante. A resposta ao uso de fármacos que atuam na circulação pulmonar ainda não foi definida em estudos clínicos controlados e randomizados, sobretudo quanto à segurança, visto a presença de hipoxemia ao repouso ou ao esforço.

Os achados relacionados à resposta ao BD no presente estudo trazem implicações terapêuticas importantes. Na prática clínica, é frequente nos depararmos com grandes tabagistas portadores de fibrose associada a áreas de enfisema na TC de tórax em uso regular de broncodilatadores. Neste estudo demonstramos que os pacientes com aumento da relação CVF/D_{CO} , VD com dimensões aumentadas e TECRI com critérios para limitação cardiocirculatória possivelmente não irão apresentar resposta significativa ao BD. Portanto, a avaliação personalizada é a melhor opção. Vale destacar que os pacientes desta amostra não apresentavam critérios de DVO à espirometria de repouso.

6.7 Limitações do estudo

Algumas limitações foram identificadas nesse estudo. O pequeno tamanho da amostra é, sem dúvida, uma limitação. No entanto, trata-se de uma doença relativamente rara, cujos portadores, em sua maioria, são idosos e apresentam comorbidades. Além disso, o nosso protocolo foi composto por, no mínimo, cinco visitas o que acarretou a perda de seguimento de alguns pacientes. Do mesmo modo, a inclusão de vários padrões de DPI também ocorreu por esse motivo. Porém, restringir os critérios de inclusão com o intuito de homogeneizar a amostra iria reduzir ainda mais o número de pacientes e, principalmente tornaria o estudo mais distante da prática clínica. Apesar da amostra reduzida, tratou-se de um estudo descritivo e gerador de hipóteses.

Outra limitação desse estudo é a ausência da análise tomográfica com a descrição de todos os padrões tomográficos incluídos no estudo. Todavia, a

avaliação tomográfica com a definição dos padrões de DPI será realizada posteriormente, assim como a quantificação da fibrose e enfisema para avaliar sua associação com os demais resultados do trabalho, em uma amostra ampliada.

A ausência da avaliação dos volumes pulmonares operantes durante o teste incremental também foi um fator limitante do nosso trabalho, uma vez que essa análise fornece uma visão mais ampla e detalhada da presença da limitação ventilatória. Por outro lado, isso limitaria a avaliação detalhada do comportamento das variáveis durante o teste, especialmente aquelas dependentes da ventilação minuto.

O TECR invasivo seria o melhor método para avaliar as alterações envolvidas na limitação ao esforço em uma doença onde os mecanismos são potencialmente múltiplos. Todavia trata-se de um exame invasivo e de alta complexidade. Desta forma optamos pela utilização de variáveis não invasivas de forma criteriosa.

Além da dessaturação e alterações ventilatórias, demonstramos que as alterações cardiovasculares estiveram presentes em 55% dos pacientes com CFPE. Além disso, o tamanho do VD ao ecodopplercardiograma transtorácico e a relação CVF/D_{CO} apresentaram alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo na identificação das alterações cardiocirculatórias.

A hiperinsuflação dinâmica esteve presente em 44% dos pacientes, no entanto, observamos que a resposta ao broncodilatador de curta duração no tempo de tolerância no teste de exercício de carga constante foi incomum.

1. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest*. 1974;65(1):29-35.
2. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990;84(5):365-9.
3. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
4. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):767-79.
5. Papiris SA, Triantafillidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(1):19-31.
6. Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED, Papadaki G, Roussou A, Kolilekas L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respiratory medicine*. 2016;117:14-26.
7. Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Bejui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation: *Thorax*. 2011 Oct;66(10):918-9. doi: 10.1136/thx.2010.151407. Epub 2011 Jan 19.
8. Epaud R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations: *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):638-41. doi: 10.1183/09031936.00145213. Epub 2013 Oct 17.
9. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):52-8.
10. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):904-12.
11. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2013;13(31):1471-2466.
12. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):295-304.

13. Dias OM, Baldi BG, Costa AN, Carvalho CR. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):304-12.
14. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162(3):156-73.
15. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. [Combined pulmonary fibrosis and emphysema]. *Presse Med*. 2007;36(6 Pt 2):936-44.
16. Ye Q, Huang K, Ding Y, Lou B, Hou Z, Dai H, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J*. 2014;127(3):469-74.
17. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144(1):234-40.
18. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364(10):897-906.
19. Sakai F, Tominaga J, Kaga A, Usui Y, Kanazawa M, Ogura T, et al. Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (combined pulmonary fibrosis and emphysema). *Pulm Med*. 2012;816541(10):9.
20. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology*. 2006;11(6):731-40.
21. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141(1):222-31.
22. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yoshida K, Tanaka M, Yamashiro S, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open*. 2012;2(3):2012-000988.
23. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: *Chest*. 2009 Jul;136(1):1-2. doi: 10.1378/chest.09-0538.
24. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax*. 1997;52(11):998-1002.
25. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Alvarez F, Biewend M, et al. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):48-54.

26. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respiratory medicine*. 2013;107(12):1986-92.
27. Kim YJ, Shin SH, Park JW, Kyung SY, Kang SM, Lee SP, et al. Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Characteristics of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Over a 3-Year Follow-up. *Tuberc Respir Dis*. 2014;77(1):18-23.
28. Ando K, Sekiya M, Tobino K, Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2013;191(6):585-91.
29. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Honda T, Hotta J, Hirayama J. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:805-11.
30. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*. 2010;15(2):265-71.
31. Choi SH, Lee HY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Han J, et al. The value of CT for disease detection and prognosis determination in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). *PLoS One*. 2014;9(9).
32. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75(4):411-7.
33. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2017;5(17):33197-5.
34. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. [Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests]. *J Radiol*. 2009;90(1 Pt 1):43-51.
35. Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med*. 2014;14(104):1471-2466.
36. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):153-7.

37. Kwak N, Park CM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiratory medicine*. 2014;108(3):524-30.
38. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16(2):326-31.
39. Portillo Carroz K, Roldan Sanchez J, Morera Prat J. [Combined pulmonary fibrosis and emphysema]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):646-51.
40. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35(1):105-11.
41. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
42. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94.
43. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010;15(5):843-8.
44. Bodlet A, Maury G, Jamart J, Dahlqvist C. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2013;107(11):1781-8.
45. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188(5):365-73.
46. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5.
47. Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, et al. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology*. 2014;19(2):239-45.

48. Kim YS, Jin GY, Chae KJ, Han YM, Chon SB, Lee YS, et al. Visually stratified CT honeycombing as a survival predictor in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):21.
49. Todd NW, Jeudy J, Lavanaia S, Franks TJ, Galvin JR, Deepak J, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4(1):1755-536.
50. Chae KJ, Jin GY, Han YM, Kim YS, Chon SB, Lee YS, et al. Prevalence and progression of combined pulmonary fibrosis and emphysema in asymptomatic smokers: A case-control study. *Eur Radiol*. 2015;25(8):2326-34.
51. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011;38(1):176-83.
52. Pfeifer M. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS™ trials. *Pneumologie*. 2015;69:254.
53. Dong F, Zhang Y, Chi F, Song Q, Zhang L, Wang Y, et al. Clinical efficacy and safety of ICS/LABA in patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8617-25.
54. 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* 2016; 25: 333-347. *Eur Respir Rev*. 2016 Sep;25(141):333-47.
55. Furlanetto KC, Mantoani LC, Bisca G, Morita AA, Zabatiero J, Proenca M, et al. Reduction of physical activity in daily life and its determinants in smokers without airflow obstruction. *Respirology*. 2014;19(3):369-75.
56. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
57. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-42.
58. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.
59. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.

60. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1384-94.
61. Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, et al. Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1177-87.
62. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141(3):753-62.
63. Neder JA, O'Donnell CD, Cory J, Langer D, Ciavaglia CE, Ling Y, et al. Ventilation Distribution Heterogeneity at Rest as a Marker of Exercise Impairment in Mild-to-Advanced COPD. *Copd*. 2015;12(3):249-56.
64. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-75.
65. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):622-9.
66. Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornpuittisathaporn N, Cortes-Telles A, et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1315-23.
67. Dempsey JA. Limits to ventilation (for sure!) and exercise (maybe?) in mild chronic obstructive pulmonary disease: *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jun 15;187(12):1282-3. doi: 10.1164/rccm.201304-0667ED.
68. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591-7.
69. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-7.
70. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-4.
71. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med*. 2013;956081(10):7.

72. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1351-7.
73. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1557-65.
74. 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*. 1999;116(2):488-503.
75. 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(12):1367-73.
76. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322-9.
77. "Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing." Denis E. O'Donnell, Amany F. Elbehairy, Azmy Faisal, Katherine A. Webb, J. Alberto Neder and Donald A. Mahler. ; 25: 333-347. *Eur Respir Rev*. 2016;25(142).
78. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(6):731-49.
79. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217-27.
80. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138(1):32-8.
81. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L, MacGregor D, Bryan AC, Rabson J. Effects of respiration on cardiac performance. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44(5):703-9.
82. Laveneziana P, Palange P, Ora J, Martolini D, O'Donnell DE. Bronchodilator effect on ventilatory, pulmonary gas exchange, and heart rate kinetics during high-intensity exercise in COPD. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(6):633-43.
83. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol*. 1985;104(5):1341-50.

84. Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nasis I, Spetsioti S, Cherouveim E, Koskolou M, et al. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I-IV. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181(3):351-8.
85. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med*. 1991;325(13):917-23.
86. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1275-82.
87. O'Donnell DE. Exercise Testing in Chronic Respiratory Diseases: Basics and Clinical Implications. *BRN Reviews*. 2016;2:274-91.
88. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 1977;59(2):203-16.
89. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):9-18.
90. Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A. Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control. *J Appl Physiol*. 1985;96(2):407-18.
91. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases: *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 May 30;167(1):116-32. doi: 10.1016/j.resp.2009.01.010. Epub 2009 Feb 7.
92. Neder JA, Arbex FF, Alencar MC, O'Donnell CD, Cory J, Webb KA, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(2):377-87.
93. 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*. 2007;132(3):977-83.
94. Killian KJ, Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med*. 1988;9(2):237-48.
95. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):118-23.

96. Harver A, Mahler DA, Daubenspeck JA. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1989;111(2):117-24.
97. Troy LK, Young IH, Lau EM, Corte TJ. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2016;21(6):1005-14.
98. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol*. 1985;84(6):2000-9.
99. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 1996;109(6):1566-76.
100. Burdon JG, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1983;38(10):778-84.
101. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1616-22.
102. Glaser S, Noga O, Koch B, Opitz CF, Schmidt B, Temmesfeld B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(2):317-24.
103. 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*. 1982;126(6):1005-12.
104. Pereira C. Espirometria. *J Pneumol [Internet]*2002. Available from: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=45
105. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):299-309.
106. O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *J Appl Physiol*. 1985;88(5):1859-69.
107. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):341-8.
108. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008;160:21-8.
109. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):033.

110. Farkas L, Gauldie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1):1-15.
111. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggarr R, Lynch JP, 3rd, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2007;101(10):2153-9.
112. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(7):765-70.
113. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2398-405.
114. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011;16(3):451-8.
115. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Adir Y, Ollech JE, Kramer MR. Physiological Profile and Limitations in Exercise in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(4):270-8.
116. Degani-Costa LH, Levarge B, Digumarthy SR, Eisman AS, Harris RS, Lewis GD. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2015;46(3):738-49.
117. Rozenbaum Z, Khoury S, Aviram G, Gura Y, Sherez J, Man A, et al. Discriminating Circulatory Problems From Deconditioning: Echocardiographic and Cardiopulmonary Exercise Test Analysis. *Chest*. 2017;151(2):431-40.
118. Degani-Costa LH, Rodrigues MT, Ramos RO, Ferreira EVM, Fonseca AXC, Gimenes A, et al. Contrasting cardiovascular responses to exercise in mitochondrial myopathy and pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2016.
119. Neder JA. *Fisiologia Clínica do Exercício - Teoria e Prática*. 2003.
120. al. Re. Integrating submaximal responses to clinical interpretation of rapidly-incremental cardiopulmonary exercise testing. *PULMONARY MEDICINE*. 2013.
121. Glaser S, Obst A, Koch B, Henkel B, Grieger A, Felix SB, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One*. 2013;8(6).
122. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127(6):2028-33.

123. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):0099-2016.
124. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax.* 2005;60(1):32-8.
125. Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, Sorichter S, Muller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest.* 2006;130(5):1496-502.
126. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016;47(2):429-60.
127. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.
128. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.
129. Celli BR. Clinical and physiologic evaluation of respiratory muscle function. *Clin Chest Med.* 1989;10(2):199-214.
130. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-18.
131. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17.
132. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37.
133. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984;70(4):657-62.
134. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
135. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
136. Sorbini CA GV, Solinas E, Muiesan. G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration*. 1968;25(1):3-13.
 137. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
 138. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
 139. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304-13.
 140. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med*. 2013;359021(10):12.
 141. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6.
 142. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143(3):418-26.
 143. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124(2):720-7.
 144. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):511-5.
 145. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-9.
 146. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):55-9.
 147. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):542-9.

148. select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-two-proportions/. [cited 2015]; Selectal statistics services].
149. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):002.
150. Taylor BJ, Olson TP, Chul Ho K, Maccarter D, Johnson BD. Use of noninvasive gas exchange to track pulmonary vascular responses to exercise in heart failure. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2013;7:53-60.
151. VAN Iterson EH, Olson TP, Borlaug BA, Johnson BD, Snyder EM. Comparisons of Noninvasive Methods Used to Assess Exercise Stroke Volume in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(9):1758-68.
152. Sugino K, Ota H, Fukasawa Y, Uekusa T, Homma S. Pathological characteristics in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia with emphysema and pulmonary hypertension. *Respirol Case Rep*. 2013;1(2):39-42.
153. Awano N, Inomata M, Ikushima S, Yamada D, Hotta M, Tsukuda S, et al. Histological analysis of vasculopathy associated with pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis or emphysema alone. *Histopathology*. 2017;70(6):896-905.
154. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-52.
155. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):008.

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I - Termo de consentimento livre e esclarecido

Convido o Sr. (a) a participar do estudo ***“Mecanismos de limitação ao esforço em pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar através do teste de exercício cardiorrespiratório”***

Seu médico o considera adequado para participar desta pesquisa de maneira voluntária uma vez que você possui falta de ar e é portador da combinação fibrose-enfisema pulmonar.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar da pesquisa e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em seu tratamento, acompanhamento ou em qualquer atendimento que venha a precisar.

Este estudo tem o seguinte objetivo:

1. Verificar se pacientes fumantes ou ex-fumantes com a combinação de fibrose pulmonar e enfisema se beneficiam do uso de medicação broncodilatadora.

A combinação fibrose-enfisema pulmonar é uma doença rara onde o paciente apresenta ao mesmo tempo enfisema nas zonas superiores associado à fibrose nas áreas inferiores do pulmão. As duas doenças podem acontecer em conjunto ou isoladamente. Ambas podem provocar falta de ar. Em pessoas com enfisema se sabe que os broncodilatadores aliviam a falta de ar, porém em pessoas com enfisema e fibrose, os brônquios não estão fechados, e não se sabe se medicações broncodilatadoras têm algum efeito.

Informações sobre os exames que serão realizados:

Os voluntários serão submetidos a três testes de função pulmonar, em dias diferentes, no **Laboratório de Função Pulmonar do SEFICE, situado à rua Dr. Francisco de Castro 56.**

Para realização dos testes, será necessária a suspensão dos broncodilatadores (“bombinhas”) 48 horas antes do dia do primeiro exame. No

primeiro dia você realizará testes de função pulmonar e um teste progressivo de exercício em esteira até o máximo. Nos dois dias restantes você receberá antes dos testes uma medicação por um aparelho de inalação. Nestes dias o teste de exercício será feito em uma intensidade fixa e abaixo da máxima. Em um dos dias a medicação será um broncodilatador e no outro dia um placebo, uma solução sem efeito.

Os testes duram em torno de 60 minutos e constam de:

- 1)** Espirometria, que é a medida da entrada e saída de ar dos pulmões, através de manobras de encher e esvaziar completamente os pulmões;
- 2)** Medida dos volumes pulmonares em um aparelho denominado pletismógrafo, uma espécie de cabine telefônica fechada, onde você será colocado por alguns minutos. Não há falta de oxigênio. A temperatura dentro da cabine poderá se elevar um pouco em comparação ao ambiente externo. Na cabine, será pedido que você faça manobras sucessivas de encher e esvaziar os pulmões em respirações curtas e rápidas;
- 3)** Finalmente, será realizada a medida da difusão do monóxido de carbono, que reflete a capacidade dos pulmões de transferir oxigênio para o sangue. A concentração do monóxido de carbono na mistura a ser inalada é muito baixa (0,3%) e completamente segura. Este teste será realizado apenas na primeira avaliação. Será solicitado que após você esvaziar completamente os pulmões, você inspire a mistura de gases ao máximo, sustente a respiração por 10 segundos e depois sobre rapidamente. Em geral três medidas serão tomadas, com intervalo de 4 minutos entre cada uma;
- 4)** Um teste de exercício em bicicleta, em uma intensidade perto da carga maior anteriormente tolerada.
- 5)** Gasometria arterial: este exame é feito através da coleta de sangue arterial. Para tanto, você será picado com uma agulha na altura do seu punho, onde existe uma pequena artéria.
- 6)** Ecodopplercardiograma transtorácico: trata-se de um método de diagnóstico da estrutura e do funcionamento do coração por ultrassom, que fornece uma

estimativa indireta das pressões na circulação pulmonar. Ele é realizado utilizando-se um aparelho de ultra-som, onde o transdutor (dispositivo que emite o sinal de ultra-som) será colocado sobre o seu tórax enquanto você estiver deitado para a realização do exame.

Caso ocorra alguma intercorrência durante os procedimentos, você ficará internado no Hospital São Paulo e sob a responsabilidade da equipe da Pneumologia. Todos os medicamentos e exames que forem necessários nesta eventualidade serão realizados.

Quais são os riscos?

O teste de exercício cardiopulmonar, exame utilizado com frequência na prática clínica, apresenta poucos riscos, sendo eles: tontura (devido à liberação de substâncias dos músculos após esforço intenso) e arritmias cardíacas (coração batendo fora do ritmo normal). Desmaios podem acontecer durante esforço muito intenso, caso o sangue não chegue adequadamente para o seu cérebro, entretanto isto é extremamente raro de ocorrer em testes feitos em bicicleta.

Os benefícios que podemos obter com este estudo são:

Com este estudo, poderemos saber se você ou pacientes com o mesmo tipo de doença irão melhorar da falta de ar com o uso deste tipo de medicação para dilatar os brônquios.

A qualquer hora do dia você poderá esclarecer suas dúvidas ou ser atendido através de contato com a Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (Telefone: 5576-4238), com algum profissional responsável por esta pesquisa (ou Dra. Camila Melo de Oliveira Costa, no celular (83) 991462617; ou pessoalmente no Ambulatório de Circulação Pulmonar e/ou Doenças Intersticiais da Universidade Federal de São Paulo (quartas-feiras às 13:00h ou quintas-feiras às 08:00h ou 13h).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal

de São Paulo (UNIFESP) - Rua Botucatu, no. 572 - Sala 14, 1^o andar
(Telefones: 5571-1062 / 5539-7162).

A qualquer momento você pode desistir da participação neste estudo, sem ser prejudicado em qualquer sentido.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para esta pesquisa.

Eu, _____,
acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: ***“Mecanismos de limitação ao esforço em pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar por meio do teste de exercício cardiorrespiratório”***. Eu discuti com o (a) Dra Camila Melo de Oliveira Costa sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os exames que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos constantes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a realização do mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Adicionalmente, declaro que termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais, uma para ficar com o participante e outra para ficar com o pesquisador.

Médico/investigador:

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do paciente _____ ou do seu representante legal, o Sr (a) _____ para a participação dele (a) neste estudo.

Dra. Camila Melo de Oliveira Costa

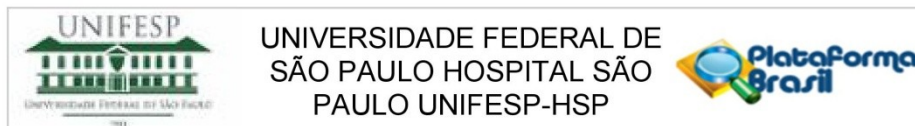
Telefone: (83) 991462617

Assinatura do paciente / representante legal

Assinatura da testemunha

Data: ____ / ____ / 20 ____.

Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mecanismo de limitação ao esforço em pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar por meio do teste de exercício cardiorrespiratório

Pesquisador: CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50993915.7.0000.5505

Instituição Proponente: Disciplina de Pneumologia da UNIFESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.368.592

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas de pendências apontadas no parecer 1.347.484 de 2/12/2015

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os mecanismos de intolerância ao esforço por meio do teste de exercício cardiopulmonar

Objetivos Secundários:

- Avaliar o papel da hiperinsuflação na dispneia, durante o exercício, em pacientes com CFPE (combinação fibrose e enfisema pulmonar);
- Avaliar a variação dos diversos parâmetros funcionais ao broncodilatador, incluindo os que expressam aprisionamento de ar durante o esforço e seu impacto na dispneia e no desempenho nos testes de exercício de carga fixa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer 1.347.484 de 2/12/2015

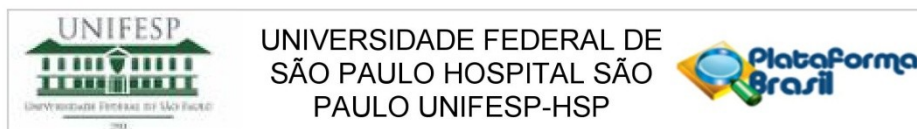
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no parecer 1.347.484 de 2/12/2015

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito no parecer 1.347.484 de 2/12/2015

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.592

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pendencias apontadas no parecer inicial:

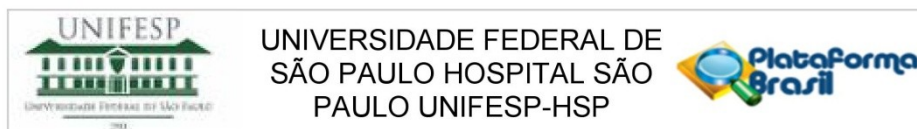
1- Por serem pacientes com problemas respiratórios (combinação de fibrose e enfisema pulmonar / CFPE) que, pelo que foi descrito, é uma condição grave e preocupante, qual seria o risco relacionado à suspensão da medicação (broncodilatadores) por pelo menos 48 horas antes dos dois dias de teste?

resposta: O uso de broncodilatadores em pacientes portadores da combinação fibrose e enfisema pulmonar é empírico. Ainda não existe na literatura nenhuma evidência de que o uso dessa medicação é eficaz na melhora da dispneia nessa população, sendo esse, portanto, um dos objetivos do nosso estudo. Apesar de não existir essa comprovação, serão incluídos no estudo apenas pacientes estáveis clinicamente e a suspensão da medicação apresenta riscos mínimos (piora leve da dispneia).

2- Quais são os riscos adicionais relacionados ao testes (alguns, até o limite da tolerância) que serão realizados nos participantes, considerando a gravidade da doença, principalmente naqueles sem medicação? Qual será a conduta imediata (antes da internação) , caso haja alguma intercorrência grave?

resposta: O teste de exercício cardiopulmonar é um exame usado na prática clínica e com poucos riscos. No nosso serviço são realizados cerca de 30 exames mensais e a taxa de complicação é inferior a 1% (tontura, arritmias). Dessa forma, os riscos de complicações cardiopulmonares relacionadas ao exame são muito baixos e o laboratório apresenta estrutura adequada para intercorrências graves (desfibrilador, drogas, ambu, tubo orotraqueal). Além disso, o exame é realizado por médico e fisioterapeuta devidamente treinados em ressuscitação cardiopulmonar.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.592

3- Em relação ao TCLE:

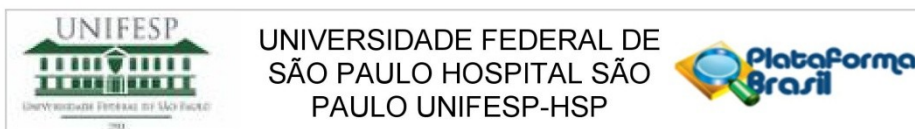
- a) o mais adequado é iniciar o TCLE convidando o paciente a participar, e só depois informar que o médico o considera apto para participar da pesquisa.
 - b) não foi informado que o participante terá que suspender a medicação broncodilatadora 48h antes dos dois dias do teste; informar também, que haverá o grupo placebo e que o participante poderá ser alocado em um ou outro grupo
 - c) é necessário informar que o termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais (não usar a palavra "cópias"), uma para ficar com o participante e outra para ficar com o pesquisador;
 - d) todas as folhas devem ser numeradas (ex: 1/4, 2/4, etc.);
 - e) no momento da aplicação do TCLE, todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa;
 - f) a frase que informa sobre o dano pessoal ("Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas"), não está adequada: cabe ressaltar que a responsabilidade pela prestação de cuidados integrais de saúde pelo tempo que for necessário para o tratamento por danos não pode estar vinculada à comprovação de relação direta com a participação no estudo, devido à própria dificuldade prática em comprovar esse vínculo. Assim sendo, danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios, sofridos no decorrer da participação no estudo, devem ser acompanhados e tratados pelo pesquisador e seu patrocinador mesmo que ainda não seja estabelecido nexo causal. Solicita-se adequação, retirando o termo "nexo casual".....
- resposta: adequações realizadas.

O CEP considera satisfatória as considerações apresentadas e aprova o estudo em tela.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.368.592

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_600888.pdf	13/12/2015 13:08:06		Aceito
Outros	respostaCEP.docx	13/12/2015 13:05:34	CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimentocep.docx	13/12/2015 13:00:14	CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	OFICIO.PDF	15/11/2015 20:37:13	CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO.PDF	15/11/2015 20:36:36	CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetooficial.docx	15/10/2015 21:04:04	CAMILA MELO DE OLIVEIRA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

Apêndice 1 – Questionário Respiratório

Anexo II – Questionário respiratório

Data ____/____/____

Nome _____

Idade _____ Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐

Telefone _____

Motivo do exame

1. Tabagismo

Fuma ou fumou cigarros? Não () Sim ()

Com que idade começou a fumar regularmente? Aos ____ anos

Caso você tenha parado de fumar totalmente, há quanto tempo você parou?

Há ____ anos

Quantos cigarros, em média, você fuma por dia? _____

Há quanto tempo você fumou o último cigarro? Há _____ horas

2. Sintomas

Você habitualmente tosse ou pigarreia pela manhã? Não () Sim ()

Você habitualmente elimina catarro? Não () Sim ()

Seu peito chia com frequência? Não () Sim ()

O chiado melhora com algum remédio? Não () Sim ()

Qual _____

Já teve 2 ou mais ataques de chiado aliviados com inalação? Não () Sim ()

3. Você tem falta de ar

Grau 0 – com atividades extraordinárias, tais como: correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas. Não () Sim ()

Grau 1 – com atividades maiores, tais como: subir ladeira muito inclinada, 2 ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano.

Não () Sim ()

Grau 2 – com atividades moderadas, tais como: subir 1 andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano. Não () Sim ()

Grau 3 – com atividades leves, como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular. Não () Sim ()

Grau 4 – em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar.
Não () Sim ()

4. Doenças pulmonares

Já teve alguma doença pulmonar? Não () Sim () Qual? _____

Tem ou teve asma? Não () Sim ()

Toma atualmente remédio para asma? Não () Sim ()

Qual ? (quais) _____

Há quanto tempo usou remédio para asma, bronquite ou enfisema? Há _____ horas

Já se submeteu a alguma cirurgia no tórax ou no pulmão? Não () Sim ()

Já precisou respirar por aparelho alguma vez? Não () Sim ()

Outras doenças

Tem alguma doença cardíaca? Não () Sim () Pressão alta Não () Sim ()

Outras doenças Não () Sim ()

Qual ou quais?

História profissional

Já trabalhou em ambiente com poeira por um ano ou mais? Não () Sim ()

Especifique o trabalho

Apêndice 2 – Questionário de broncoprovocação

Anexo I - Questionário de Broncoprovocação – CDB Data ____/____/____

Nome _____ Idade ____

Sexo: Masculino () Feminino ()

Telefone _____

Motivo do exame: Tosse ____ Falta de ar ____ Chiado ____ Há ____ semanas ____ meses ____

Teve algum destes sintomas nos últimos 7 dias? Não () Sim ()

Usou medicação para os brônquios há quantas horas atrás _____ horas.

Qual ou quais?

Tabagismo

Fuma ou fumou cigarros? Não () Sim ()

Se fuma, há quanto tempo você fumou o último cigarro? Há _____ horas

Sintomas

1. Algum médico lhe disse que você tem asma? Não () Sim ()
2. Tem irmão(s) ou pais com asma? Não () Sim ()
3. Teve “bronquite” na infância? Não () Sim ()
4. Já teve alguma vez chiado, aperto no peito ou falta de ar? Não () Sim ()
5. Já teve dois ou mais destes ataques? Não () Sim ()
6. Estes ataques foram aliviados com inalação ou remédio para dilatar os brônquios? Não () Sim ()
7. Teve chiado, aperto no peito ou falta de ar chiado, nas últimas duas semanas? Não () Sim ()
8. Tem tosse? Não () Sim () (Se responder **não**, pule para a pergunta 14)
9. A tosse te acorda à noite? Não () Sim ()
10. A tosse piora após esforço? Não () Sim ()
11. A tosse piora com exposição à poeira? Não () Sim ()
12. A tosse piora com exposição a cheiros fortes (ex perfumes)? Não () Sim ()
13. A tosse piora em dias ou ambientes com ar frio? Não () Sim ()
14. Tem rinite alérgica? Não () Sim ()
15. Tem espirros ou coriza com inalação de poeira? Não () Sim ()
16. Já fez testes alérgicos alguma vez? Não () Sim ()
17. Foram positivos? Não () Sim ()
18. Teve resfriado, gripe ou tosse com catarro nas ultimas seis Semanas? Não () Sim ()

Bibliografia consultada

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2ª ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015 [cited Year Month Day]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>.