Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Educação e Humanidades
Instituto de Educação Física e Desportos

Plínio dos Santos Ramos

Ponto Ótimo Cardiorrespiratório: aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos

Rio de Janeiro
2015

Plínio dos Santos Ramos

Ponto Ótimo Cardiorrespiratório: aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/B

R175 Ramos, Plínio dos Santos.
Ponto ótimo cardiorrespiratório: aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos / Plínio dos Santos Ramos. – 2015.
122 f. : il.

Orientador: Claudio Gil Soares de Araújo.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1.– Testes funcionais (Medicina) - Teses. 2. Testes funcionais do coração – Teses. 3. Testes funcionais dos pulmões – Teses. 4. – Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos - Teses. 5. Oxigênio – Efeitos fisiológicos - Teses. I. Araújo, Claudio Gil Soares de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 796:[616.12+616.24]

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Plínio dos Santos Ramos

Ponto Ótimo Cardiorrespiratório: aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 10 de agosto de 2015.

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo (Orientador)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof. Dr. Djalma Rabelo Ricardo
Faculdade de CiênciasMédicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

_____

Prof. Dr. Walace David Monteiro
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

_____

Profª. Dra. Andréa Camaz Deslandes
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

_____

Prof. Dr. Antônio Fernando Araújo Duarte
Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército, IPCFEX

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Camila dedico este trabalho a você, que participou intensamente da de todo o processo do meu doutoramento, acompanhado diariamente minhas dificuldades, minhas ausências, participando das “derrotas” e das “conquistas” que tivemos juntos ao longo desta jornada, digo juntos porque você estava sempre ao meu lado me apoiando com palavras de conforto e motivação para que eu consiguesse chegar ao final deste sonho. Você soube respeitar meus momentos de “isolamento” durante este este processo, muito obrigado por todo o apoio e carinho, essa conquista é nossa. Você me motivou demais. Te amo muito...

Dedico também aos meus pais, Geny e Antonio, que não mediram esforços para propiciarem uma boa formação a mim e aos meus irmãos, muitas vezes abrindo mão de sonhos e sempre colocando em primeiro lugar a educação dos seus filhos. Vocês são responsáveis por toda a minha formação como pessoa, da qual me orgulho muito. Quando criança nunca imaginei que um dia chegaria a concluir um curso de doutorado, acredito que minha maior motivação para isto tenha sido vocês, que sempre acreditaram que a educação é a base para o “sucesso” pessoal e profissional. Muito obrigado! Amo vocês!

Dedico também este trabalho aos meus irmãos Camilla e Nelson que sempre confiaram em mim e me apoiaram em meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, que esteve e está presente comigo a cada linha escrita da minha trajetória.

Agradeço a toda a Equipe Clinimex, que mais uma vez me recebeu de braços abertos, sempre disponíveis para me ajudar.

Aos meus colegas de trabalho da Suprema, que em minhas ausências contribuíram sobremaneira para o bom andamento de minhas atividades profissionais.

Meus agradecimentos especiais a duas pessoas contribuíram muito para a minha formação profissional, como Mestre e Doutor, e foram fundamentais para a concretização de mais esta etapa em minha vida.

Meus sinceros agradecimentos ao Amigo e Prof. Dr. Djalma Rabelo Ricardo, que despertou em mim o gosto pela pesquisa científica durante a minha graduação, e o qual tive o privilégio de ser aluno de iniciação científica onde dei meus primeiros passos rumo à pesquisa. Obrigado por todas as oportunidades pessoais e profissionais que o senhor me proporciona. Aprendi e aprendo muito com o senhor. Tenho muita admiração, respeito, carinho e gratidão pelo senhor. Conte sempre comigo.

Finalmente, meus agradecimentos ao Prof. Claudio Gil S. de Araújo, meu orientador, por mais uma vez ter aberto as portas do Grupo de Pesquisa CLINIMEX, participar deste grupo foi e será sempre motivo de muito orgulho para mim. Aprendi muito, pessoalmente e profissionalmente, com o senhor. Obrigado por ter confiado em meu potencial e pela formação diferenciada que o senhor me proporcionou no Mestrado e no Doutorado. Foi uma honra para mim todo o convívio e ensinamentos que me foram proporcionados, após a finalização desta formação me sinto capaz de tentar perpetuar os ensinamentos que me foram passados.

RESUMO

RAMOS, Plínio. *Ponto Ótimo Cardiorrespiratório*: aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos. 2015. 122f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

As variáveis ventilatórias obtidas através da análise de gases expirados durante um teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE) tem sido alvo de diversos estudos consistentes, tanto do ponto de vista fisiológico quanto clínico-epidemiológico; contudo, ainda há dados a serem melhor explorados. Nesse sentido, a presente tese explora aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos do menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio obtido em um dado minuto de um exercício incremental realizado em cicloergômetro de membros inferiores, doravante denominado como Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC). Para tanto, esta tese foi constituída por quatro estudos originais com os seguintes objetivos: 1) determinar o comportamento do POC em função do gênero e da idade em adultos saudáveis e verificar a associação com outras variáveis do TCPE; 2) investigar a estabilidade do POC em TCPEs máximos clínicos realizados em cicloergômetro de membros inferiores; 3) analisar o comportamento do POC de pacientes com transtorno de pânico e 4) investigar o valor prognóstico do POC na mortalidade por todas as causas em indivíduos entre 40 e 85 anos de idade. No primeiro estudo foram selecionados 624 indivíduos saudáveis submetidos ao TCPE máximo, para descrevermos o comportamento da variável. Verificou-se que o POC aumenta com a idade, é menor nos homens 23,2±4,48 vs 25,0±5,14, ($p<0,001$), e ocorre, em média, a (44% do VO2max) e antes do LA (67% do VO2max) ($p<0,001$). No segundo estudo foram analisados retrospectivamente 222 pacientes com duas avaliações separadas em média por um ano para verificarmos a estabilidade do POC. Observou-se uma alta associação -(r_i = 0,87; IC95% = 0,82 a 0,90). No terceiro estudo analisamos o POC em 52 pacientes com transtorno de pânico (TP), que foram comparados com um grupo controle de mesmo tamanho e características, tendo sido encontrado que o POC não diferiu entre pacientes e controles (21,9±0,5 vs 23,4±0,6; p=0,07); Similarmente, não houve diferença para POC para os dois subgrupos de pacientes com TP – TCPE máximo e submáximo (22,0±0,5 vs 21,6±1,3; p=0,736). Finalizando o quarto e último estudo verificou o valor prognóstico do POC em uma coorte retrospectiva de 3331 indivíduos submetidos ao TCPE, onde valores > 30 de POC foram associados com maior mortalidade ($p<0,001$), RR = 6,86 (IC95%=3,69 a 12,75; $p<0,001$), sendo portanto o POC um bom indicador prognóstico submáximo de mortalidade por todas as causas obtido durante o TCPE, mesmo quando ajustado por idade, sexo, IMC e VEF1/CVF (RR ajustado=3,72; IC95%=1,98 a 6,98; $p<0,001$). Portanto, o POC, uma variável adimensional e avaliador independente obtida à níveis submáximos do exercício incremental, pode ser uma variável útil e complementar a ser explorada no TCPE.

Palavras-chave: Teste Cardiopulmonar de Exercício. Exercício. Ventilação. Equivalente de Oxigênio.

ABSTRACT

RAMOS, Plínio. *Cardiorrespiratory Optimal Point*: methodological, physiological and clinical aspects. 2015. 122f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

The ventilatory variables obtained through the analysis of expired gases during cardiopulmonary maximal exercise test (CPET) have been the target of several and consistent studies, both from a physiologic and clinical-epidemiological perspective; however, there is still information to be further explored. In this sense, this dissertation explores methodological, physiological and clinical aspects of the minimal value of the ventilatory equivalent for oxygen obtained in a given minute of an incremental exercise carried in a lower limb cyclergometer, and thereafter named cardiorespiratory optimal point (COP). In this context, the dissertation comprised four original studies with the following objectives: 1) to determine the COP behavior as a function of gender and age in healthy adults and its association with other CPET variables; 2) to investigate COP stability in a maximal CPET performed in a lower limb cyclergometer; 3) to analyze the COP behavior in patients with panic disorder and 4) to investigate the prognostic value of COP for all-cause mortality in individuals aged between 40 and 85 years old. In the first study, 624 healthy subjects underwent maximal CPET were selected to describe the behavior of COP. It was found that the COP increases with age, it is smaller in men 23.2 ± 4.48 vs 25.0 ± 5.14 ($p < 0.001$), and occurs on average (44% VO2max) before AT (67% VO2max) ($p < 0.001$). In the second study, data from two CPET performed, one year apart in average, in 222 patients were retrospectively reviewed in order to assess COP stability. A high association was found - (ri = 0.87, 95% CI 0.82 to 0.90). In the third study, COP was identified in 52 patients with panic disorder (PD) and compared with an age and gender-matched control group of identical size. Iy was found that COP did not differ between patients and controls (21.9 ± 0.5 vs 23.4 ± 0.6, $p = 0.07$) as well as no difference was observed for COP between the two subgroups of patients with PD - maximum and submaximal CPET (22.0 ± 0,5 vs 21.6 ± 1.3, $p = 0.736$). Finally, the fourth and last study assessed the prognostic value of COP in a retrospective cohort of 3331 patients undergoing CPET, where COP > 30 was associated with a higher all-cause mortality (RR = 6.86; 95% CI = 3.69 to 12.75, $p < 0.001$) even when adjusted for age, sex, BMI and FEV1/FVC (adjusted RR = 3.72, 95% CI = 1.98 to 6.98, $p < 0.001$), indicating that COP, a submaximal variable obtained during CPET, is a strong predictor of all-cause mortality. In summary, POC, a dimensionless and evaluator error-free variable obtained in submaximal levels of incremental exercise, may be a useful and complementary variable to be explored in CPET.

Keywords: Cardiopulmonary Exercise Testing. Exercise. Ventilation. Oxygen Equivalent.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCPE	Teste Cardiopulmonar de Exercício
CO2	Dióxido de Carbono
VO2	Consumo de Oxigênio
VE	Ventilação
VE/VCO2 slope	Curva do Equivalente Ventilatórios de Dióxido De Carbono
OUES	Curva do Equivalente Ventilatórios de Oxigênio
POC	Ponto Ótimo Cardiorrespiratório
VE/VO2	Equivalente Ventilatório de Oxigênio
LA	Limiar Anaeróbico

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	9
1	**ARTIGO 1** - **PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO: UMA VARIÁVEL SUBMÁXIMA DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO**	14
2	**ARTIGO 2 - ANÁLISE DA ESTABILIDADE DE UMA VARIÁVEL SUBMÁXIMA EM TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO: PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO**	38
3	**ARTIGO 3 - CARDIORESPIRATORY OPTIMAL POINT: A SUBMAXIMAL EXERCISE VARIABLE TO ASSESS PANIC DISORDER PATIENTS** ……..……..	58
4	**ARTIGO 4 - PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO: VALOR PROGNÓSTICO NA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS**	80
5	**DISCUSSÃO GERAL**	101
	CONCLUSÕES GERAIS	113
	REFERÊNCIAS	114
	ANEXO A –. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	120
	ANEXO B – Aprovação do comitê de ética em pesquisa	122

INTRODUÇÃO

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é amplamente utilizado para o diagnóstico de doenças que acometem o sistema cardiorrespiratório, para o prognóstico e para a prescrição de exercícios[1-4]. No TCPE é possível obter informações sobre a capacidade do sistema cardiovascular em ofertar oxigênio para os músculos e do sistema pulmonar em retirar o dióxido de carbono (CO2) do sangue via respiração pulmonar[1], informações estas que na maioria das vezes não conseguimos com o indivíduo em repouso, para tanto o TCPE analisa principalmente as informações de três processos durante o exercício: a) ventilação pulmonar; b) difusão pulmonar (troca de O2 e CO2 a nível alveolar) e c) troca gasosa, entre o capilar e o músculo.

O TCPE pode ser realizado utilizando vários tipos de protocolos e ergômetros, cabendo a escolha dos mesmos ao examinador, dependendo do objetivo a ser atingido com a realização do teste[1,2,4]. Durante a realização do TCPE são obtidas informações clínicas e eletrocardiográficas[2], da frequência cardíaca e pressão arterial[5] e aquelas resultantes da análise dos gases expirados[1,2,4], mais especificamente do consumo de oxigênio (VO2)[6-8], gás carbônico (VCO2)[2] e da ventilação (VE)[1]. Além disso, a combinação e a obtenção de índices derivados das variáveis avaliadas contribuem para a melhor interpretação do comportamento do sistema cardiorrespiratório durante o exercício.

Um dos principais objetivos do TCPE é a obtenção da medida direta do VO2, sendo os resultados desta variável utilizados como instrumento diagnóstico[9] e fator de prognóstico[10]. Algumas evidências já demonstraram que em determinadas condições de doença os resultados desta variável tendem a estar diminuídos[11] e que

valores reduzidos no VO2 máximo estão intimamente relacionados com o prognóstico[10]. Frente as inúmeras variáveis obtidas durante o TCPE, algumas tem ganhado destaque ao serem utilizadas como fator prognóstico, como por exemplo o pulso de oxigênio[12] que é considerado um indicador da eficiência cardiovascular durante exercício, sendo obtido pela razão entre VO2 e frequência cardíaca, as curvas geradas pelos equivalentes ventilatórios de dióxido de carbono (VE/VCO_2 *slope*)[13-16] e de oxigênio (OUES)[17,18], principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca.

Apesar de ser um tema alvo de diversos estudos consistentes e com informações relevantes previamente publicadas, tanto do ponto de vista fisiológico quanto clínico-epidemiológico, ainda há muito a ser explorado e conhecido sobre o TCPE e as variáveis obtidas durante a realização do mesmo. Nesse sentido, a presente tese visa contribuir para o conhecimento sobre esse tema, ao estudar aspectos metodológicos, fisiológicos e clínicos de uma variável ainda relativamente pouco explorada, o menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio durante um exercício incremental realizado em cicloergômetro de membros inferiores, doravante denominado como Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC). Para tanto, a presente tese é constituída por quatro estudos originais, utilizando dados retrospectivos das avaliações em Medicina do Exercício realizadas na CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício, entre os anos de 1996 e 2013, sendo o foco destes estudos descrever o comportamento do POC (estudo 1), verificar sua reprodutibilidade tardia ou estabilidade (estudo 2), analisar um exemplo de sua aplicação clínica (estudo 3) e investigar o seu valor prognóstico na mortalidade por todas as causas (estudo 4).

OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta tese foi investigar o comportamento do POC, sua reprodutibilidade, sua aplicabilidade clínica e seu valor prognóstico na mortalidade por todas as causas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar o comportamento do POC em função do gênero e da idade em adultos saudáveis e verificar a associação com outras variáveis do TCPE.

2. Investigar a estabilidade do POC em TCPEs máximos clínicos realizados em cicloergômetro de membros inferiores.

3. Analisar o comportamento do POC em pacientes com transtorno do pânico.

4. Verificar o valor prognóstico do POC na mortalidade por todas as causas em indivíduos entre 40 e 85 anos de idade.

REFERÊNCIAS

1. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:191-225.

2. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J 2012;33:2917-27.

3. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore: Lippincot Willians & Wilkins; 1999.

4. III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test. Arq Bras Cardiol 2010;95:1-26.

5. Duarte CV, Araujo CG. Cardiac vagal index does not explain age-independent maximal heart rate. Int J Sports Med 2013;34:502-6.

6. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1996;27:345-52.

7. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araujo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. Chest 2005;127:318-27.

8. Poole DC, Wilkerson DP, Jones AM. Validity of criteria for establishing maximal O2 uptake during ramp exercise tests. Eur J Appl Physiol 2008;102:403-10.

9. Shim YM, Burnette A, Lucas S, et al. Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. PLoS One 2013;8:e61022.

10. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793-801.

11. Antoine-Jonville S, Pichon A, Vazir A, Polkey MI, Dayer MJ. Oxygen uptake efficiency slope, aerobic fitness, and V(E)-VCO2 slope in heart failure. Med Sci Sports Exerc 2012;44:428-34.

12. Oliveira RB, Myers J, Araujo CG, Abella J, Mandic S, Froelicher V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:358-64.

13. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:267-72.

14. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO2 and VE/VCO2 Slope. Open Cardiovasc Med J 2010;4:127-34.

15. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J 2010;160:1004-14.

16. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO2) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2012;93:1802-6.

17. Arena R, Myers J, Hsu L, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. J Card Fail 2007;13:462-9.

18. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. Heart Fail Rev 2013;18:79-94.

1 ARTIGO 1 - PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO: UMA VARIÁVEL SUBMÁXIMA DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Ponto Ótimo Cardiorrespiratório: Uma Variável Submáxima do Teste Cardiopulmonar de Exercício

Plínio Santos Ramos
Djalma Rabelo Ricardo
Claudio Gil Soares de Araújo

Publicado: Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2012;99(5):988-96

RESUMO

Fundamentações: No teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo são analisadas diversas variáveis ventilatórias, incluindo o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO2). O valor mínimo do VE/VO2, reflete a melhor integração entre os sistemas respiratório e cardiovascular podendo ser denominado de ponto ótimo cardiorrespiratório (POC).

Objetivos: determinar o comportamento do POC em função do gênero e idade em adultos saudáveis e verificar a associação com outras variáveis do TCPE.

Métodos: De 2237 foram selecionados 624 indivíduos (62% homens e 48±12 anos de idade), não-atletas, saudáveis submetidos ao TCPE máximo. O POC ou VE/VO2 mínimo foi obtido a partir da análise da ventilação e do consumo de oxigênio em cada minuto do TCPE. Foi verificada a relação entre a idade e POC para os dois gêneros, assim como as associações com: VO2máx, VO2 no limiar anaeróbico (VO2LA), eficiência da inclinação de consumo de oxigênio (OUES) e com VE máxima. Comparou-se ainda a intensidade do esforço (METs) no POC, LA e VO2max.

Resultados: O POC aumenta com a idade, sendo 23,2±4,48 e 25,0±5,14, respectivamente, em homens e mulheres ($p<0,001$). Há associações moderadas e inversas com VO2max ($r=-0,47$; $p<0,001$), com VO2LA ($r=-0,42$; $p<0,001$) e com o OUES ($r=-0,34$; $p<0,001$). O POC ocorreu, em média, a (44% do VO2max) e antes do LA (67% do VO2max) ($p<0,001$).

Conclusão: POC, uma variável submáxima, aumenta com a idade e é discretamente mais alto em mulheres. Sendo modestamente associado a outras medidas ventilatórias, parece haver uma contribuição independente na interpretação da resposta cardiorrespiratória ao TCPE.

Palavras-chave: Exercício; teste cardiopulmonar de exercício; espirometria; consumo de oxigênio; relação ventilação-perfusão.

INTRODUÇÃO

Durante um teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo são obtidos diferentes dados ventilatórios com implicações clínicas, diagnósticas e/ou prognósticas[1], como, por exemplo, o consumo máximo de oxigênio (VO2max) – uma medida objetiva da função cardiorrespiratória[2,3] -, o pulso máximo de oxigênio absoluto e relativo ao peso corporal[4,5], o limiar anaeróbico (LA)[6], o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO2)[7] e a curva gerada pelo equivalente ventilatório de oxigênio (OUES)[8]. Entretanto, há diversas limitações com as medidas dessas variáveis, tais como baixa reprodutibilidade[9], formas distintas de cálculo ou identificação[10], e para a obtenção da maioria destas, a necessidade da realização de um teste verdadeiramente máximo[11,12] que, *a priori*, depende das motivações do avaliador e do avaliado.

O comportamento típico dos equivalentes ventilatórios em um exercício incremental possui um formato em U, caracterizado por níveis subótimos de eficiência no repouso e em esforços muito intensos e uma maior eficiência em níveis submáximos de exercício. Dentre as medidas ventilatórias obtidas durante um exercício incremental, permanece por ser melhor explorado o valor mínimo do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO2 mínimo), ou seja, o valor mais baixo dessa variável em um dado minuto de um TCPE realizado em protocolo de rampa. Em teoria, o momento em que ocorre o VE/VO2 mínimo, representa a melhor relação ou integração entre os sistemas respiratório e cardiovascular ou ventilação-perfusão, podendo ser denominado do ponto ótimo cardiorrespiratório (POC). Na prática, o POC corresponde ao momento durante o exercício incremental em que há a menor ventilação (VE) para que seja consumido um litro de oxigênio (VO2).

Uma característica importante do POC é que, ao contrário da grande maioria de outros índices ou variáveis ventilatórias obtidas ou calculadas no TCPE, é que para a sua obtenção não é necessária a realização de um esforço máximo. Hipoteticamente, o POC é muito menos dependente do avaliador e, muito provavelmente, da escolha do protocolo ou da razão incremental do esforço, proporcionando assim, uma maior facilidade e precisão para a sua determinação. Sendo assim, parece oportuno investigar o comportamento do POC em um espectro amostral amplo de indivíduos saudáveis, proporcionando condições objetivas para as interpretações clinica e fisiológica dessa variável. Portanto, o objetivo do estudo foi determinar o comportamento do POC em função do gênero e da idade para indivíduos adultos sem doenças cardiorrespiratórias. Em adendo, foram determinadas as associações entre o POC e outras variáveis ventilatórias comumente obtidas em um TCPE máximo.

MÉTODOS

Amostra

Foram analisados retrospectivamente os dados de 2237 avaliações médico-funcionais realizadas em uma clínica privada e especializada em Medicina do Exercício entre 2006 e março de 2012, tendo sido identificados 624 adultos (62% homens) não-atletas, com a idade de 48±12 anos (média ± desvio-padrão), que preenchiam concomitantemente os seguintes critérios de inclusão: 1) não apresentarem histórico de doenças cardiorrespiratórias ou prolapso da valva mitral; 2) não usar regularmente medicação de ação cardiorrespiratória; 3) ausência de obesidade (índice de massa corporal < 30 kg/m²); 4) apresentar um resultado de VEF1/CVF >70% do valor medido[13] na espirometria de repouso; 5) ausência de alterações eletrocardiográficas sugestivas de presença de isquemia miocárdica significativa ao TCPE; 6) não apresentar limitação locomotora capaz de afetar o desempenho no TCPE; 8) ter realizado o TCPE em cicloergômetro de membros inferiores e 9) ter completado um TCPE verdadeiramente máximo, ou seja, que não foi interrompido precocemente por critério clínico ou baseado em limites de frequência cardíaca e/ou de pressão arterial.

Protocolo

A avaliação consistiu em um exame clínico, composto de anamnese detalhada e exame físico. Foram obtidos dados antropométricos, da espirometria e do eletrocardiograma de repouso antes da realização do TCPE máximo. Os indivíduos submeteram-se voluntariamente a avaliação, tipicamente feita a pedido dos próprios e por indicação dos seus respectivos médicos assistentes. Todos os indivíduos leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido específico, antes da realização dos procedimentos, formalmente autorizando o uso

dos dados em pesquisas científicas, preservado o anonimato individual. O termo de consentimento e a análise retrospectiva dos dados foram previamente aprovados pelo comitê de ética em pesquisa institucional, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e com a declaração de Helsinki.

Espirometria de Repouso

Foram realizadas um mínimo de três manobras para a determinação da curva de fluxo-volume utilizando um pneumotacógrafo periodicamente calibrado (Cardiovit AT-10, *Schiller*, Suíça), utilizando o protocolo determinado nas recomendações das *American Thoracic Society e European Respiratory Society*[14].

Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo (TCPE)

Todos os indivíduos foram submetidos a um TCPE máximo em cicloergômetro de membros inferiores (Cateye EC-1600, *Cateye*, Japão ou Inbrasport CG-04, *Inbrasport*, Brasil), seguindo um protocolo de rampa individualizado objetivando uma duração entre oito e 12 minutos. A carga em watts era incrementada gradativamente até que o indivíduo atingisse a exaustão, representada pela incapacidade de continuar a pedalar na frequência de pedaladas previamente estabelecida. Os indivíduos eram fortemente encorajados através de estímulos verbais a atingir o máximo durante o TCPE, sendo este somente interrompido quando os indivíduos atingiam a exaustão voluntária máxima. Conforme mencionado nos critérios de inclusão, somente foram considerados os TCPEs que não foram interrompidos por razões clínicas, tais como resposta tensional exagerada e/ou pela ocorrência de resposta cronotrópica incompetente ou ainda por alterações eletrocardiográficas, hemodinâmicas ou ventilatórias[15].

Análise dos Gases Expirados

Durante o TCPE, os gases expirados foram coletados por um pneumotacógrafo Prevent *(MedGraphics*, Estados Unidos) acoplado a uma peça bocal, com concomitante oclusão nasal, e quantificados por um analisador metabólico VO2000 (*MedGraphic*s, Estados Unidos), que eram periodicamente calibrados por uma seringa de 2-L e por gases de concentração conhecida. O analisador metabólico possibilitou a quantificação da ventilação pulmonar e das frações parciais de oxigênio e de gás carbônico, analisadas e expressas a cada 10 s. Seguindo uma orientação de padronização[16], os valores de VO2 foram reportados a cada minuto durante o TCPE, através da média das seis leituras obtidas nesse período. Assim, o valor da maior média encontrada referente a um dado minuto foi considerado como o VO2max.

Determinação do Limiar Anaeróbico (LA)

O LA foi determinado a partir da inspeção gráfica dos dados de VE e VO2, pelo ponto em que houve uma quebra na linearidade da VE, enquanto o VO2 continuava a aumentar linearmente com a carga de trabalho[17].

Determinação eficiência da inclinação de consumo de oxigênio (OUES)

O OUES foi determinado por uma regressão linear em função da transformação logarítmica da VE e do VO2 obtidos a cada minuto do TCPE utilizando a seguinte equação (VO2 = a log VE + b). Nesta equação, a constante ‘a’ representa o coeficiente de regressão (chamados de OUES) e ‘b’ representa a interceptação[8,18].

Determinação do POC

POC, um resultado adimensional, foi obtido à partir da identificação do menor valor de razão entre os dados de ventilação (VE) e do consumo de oxigênio (VO2)

obtidos minuto a minuto durante o TCPE máximo, independente do momento em que o mesmo ocorreu, que foi devidamente registrado (min e VO2).

Análise Estatística

Inicialmente foi testada a normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e a homocedasticidade da distribuição dos dados, validando a utilização da estatística paramétrica. Para a descrição da amostra, a tendência central e a variabilidade dos dados foram expressas por média ± desvio padrão (percentis 2,5 e 97,5), enquanto para os dados utilizados na estatística inferencial, os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média. Uma análise de variância de medidas repetidas foi utilizada para comparar os valores da intensidade do exercício em METs em três momentos: POC, LA e VO2max. A correlação de Pearson foi utilizada para testar a associação entre o POC e outras variáveis ventilatórias. A influência da idade sobre o POC, separadamente por gênero, foi analisada por regressões lineares. Os cálculos estatísticos foram efetuados nos programas *SPSS* (*IBM,* Estados Unidos) versão 17 e no *Prism* versão 5.01 (*GraphPad*, Estados Unidos), considerando um nível de significância 5%.

RESULTADOS

As características demográficas, assim como os resultados da espirometria de repouso e do TCPE em função do gênero são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e principais resultados da espirometria de repouso e do TCPE (N = 624).

Variáveis	Todos (n=624)	Feminino (n=237)	Masculino (n=387)
Características			
Idade (anos)	48,0±12,2* (23,0 – 73,0)	48,8±12,6 (22,8 – 73,0)	47,6±11,9 (24,0 – 73,0)
IMC (kg/m²)	24,7±2,7 (19,0 – 29,4)	23,4±2,7 (18,6 – 28,8)	25,6±2,4 (20,5 – 29,5)
FC repouso (bpm)	65±11,30 (45 – 91)	67±11,30 (46 – 94)	65±11,30 (48 – 89)
PAS repouso (mmHg)	126±15,0 (99 – 158)	120±15,80 (96 – 152)	130±13,3 (108 -160)
PAD repouso (mmHg)	75 ±9,9 (58 – 96)	73±10,2 (58 – 96)	77±9,3 (61 – 96)
Espirometria			
VEF_1 (L)	3,1±0,78 (1,7 – 4,6)	2,4±0,49 (1,5 – 3,4)	3,5±0,67 (2,3 – 4,7)
CVF (L)	3,8±0,95 (2,1 – 5,7)	3,0±0,60 (2,0 – 4,2)	4,3±0,78 (2,8 – 5,8)
VEF1/CVF (%)	81,9±5,02 (72,2 – 90,9)	81,9±5,09 (72,8 – 92,0)	81,8±4,99 (72,1 – 90,6)
TCPE			
VO2 máx ($Ml.(kg.min)^{-1}$)	33,8±10,60 (16,1 – 56,0)	27,5±8,52 (16,8 – 35,4)	37,6±9,93 (20,5 – 58,2)
METs máximo	9,7±3,03 (4,6 – 16,00)	7,9±2,44 (4,1 – 13,2)	10,76±2,84 (5,9 – 16,6)
VE ax ($L.min^{-1}$)	89,0±30,1 (34,9 – 149,1)	63,7±16,5 (32,5 – 97,4)	104,0±25,9 (49,3 -155,3)
POC	23,9±4,81 (16,1 – 34,3)	25,0±5,14 (16,8 – 35,4)	23,2±4,48 (15,6 – 32,3)
OUES	2521,9±1000,71 (1006,7 – 4725,5)	1749,4±616,41 (790,1 – 3485,0)	2994,9±903,29 (1398,9 – 5024,8)
Tempo total (min)	10,8±2,23 (6,6 – 16,0)	10,0±2,24 (6,0 – 15,0)	11,2±2,10 (8,0 – 16,0)
Tempo para LA (min)	6,3±2,07 (2,0 – 11,0)	5,7±2,02 (2,0 – 10,1)	6,7±2,00 (2,0 – 11,0)
Tempo para POC (min)	2,8±1,28 (1,0 – 6,0)	2,9±1,38 (1,9 – 6,0)	2,7±1,20 (1,0 – 6,0)

*valores expressos como média ± desvio padrão (percentis 2,5 e 97,5).
IMC = índice de massa corporal; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; VO2 máx = consumo máximo de oxigênio; METs: equivalente metabólico; VE ax = ventilação máxima;

As associações entre POC e VO2max, assim como com o OUES e com o VO2LA foram significativas porém apenas moderadas, enquanto o coeficiente de correlação entre o POC e a VE máxima foi fraca (tabela 2).

Tabela 2. Coeficientes de correlação entre POC e as variáveis ventilatórias selecionadas obtidas no TCPE.

Variável	r	P
VO2 máximo	-0,47	0,0001
VO2LA	-0,42	0,0001
OUES	-0,34	0,0001
VE máxima	-0,14	0,0001

Em todos os indivíduos testados, o POC ocorreu sempre antes do LA, sendo identificado em 4,1±0,05 equivalentes metabólicos (METs) (44% do VO2max), bastante abaixo do valor do LA 6,4±0,09 METs (67% do VO2max), e do esforço máximo 9,7±0,12 METs (p<0,001) (Figura 1).

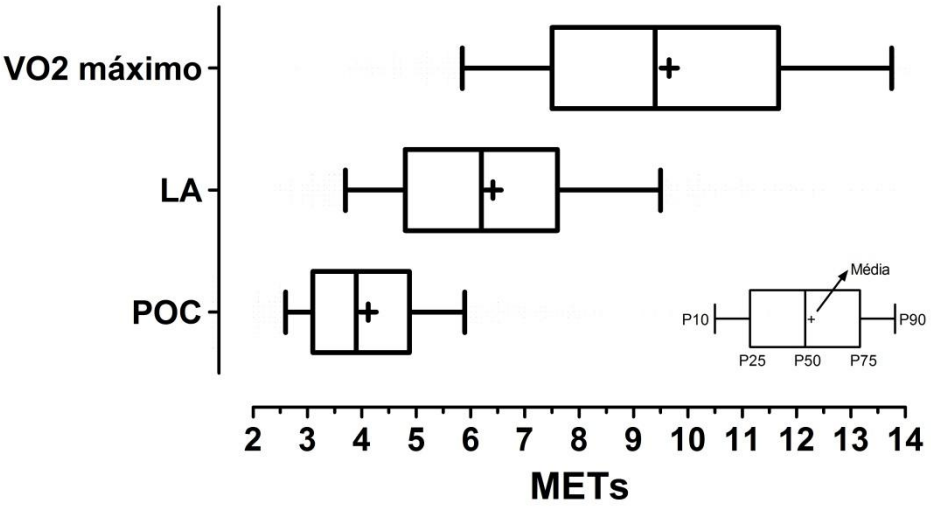

Figura 1. Os valores de intensidade de exercício (MET) para POC, LA e esforço máximo; LA: Limiar anaeróbico; POC: ponto ótimo cardiorrespiratório; MET: Equivalente metabólico. Todos os grupos diferiram entre si (p<0,001).

O POC aumenta progressivamente com a idade tanto nos homens quanto nas mulheres, não havendo diferença entre a inclinação da regressão (*slope)* (p = 0,76), contudo as mulheres apresentam um POC discretamente maior, 2 pontos, para a mesma idade, havendo uma diferença no intercepto da regressão linear (p=0,001)

(figura 2). As equações de regressão linear que explicam a relação entre POC e idade para cada gênero são apresentadas na tabela 3.

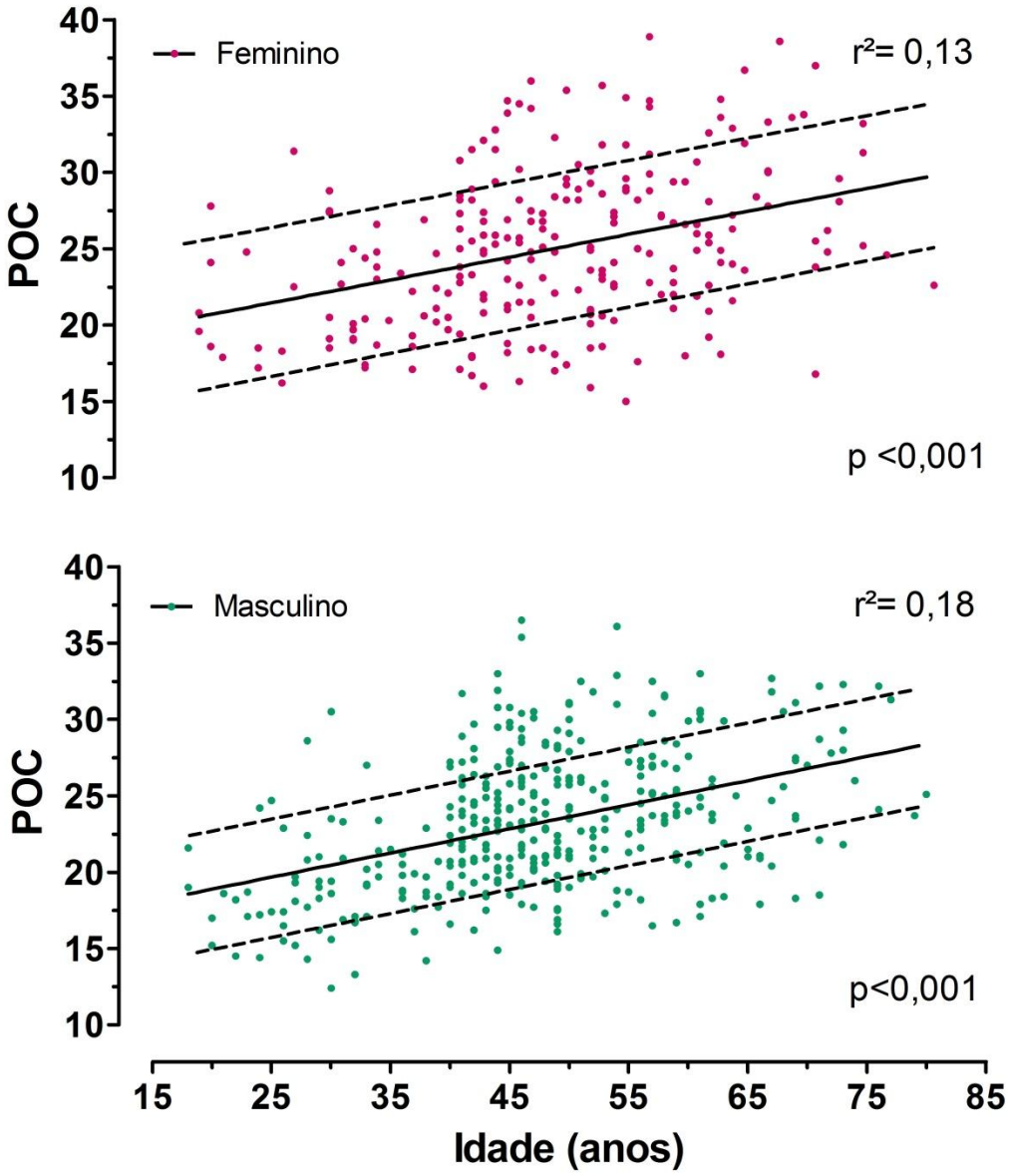

Figura 2. POC em função da idade para homens (painel inferior) e mulheres (painel superior), (------) ± 1 erro padrão da estimativa;

Na figura 3 é apresentado o comportamento do POC em função da faixa etária e do gênero, e para uma utilização clínica prática, apresentamos na tabela 4 os percentis para o POC por faixa etária e gênero.

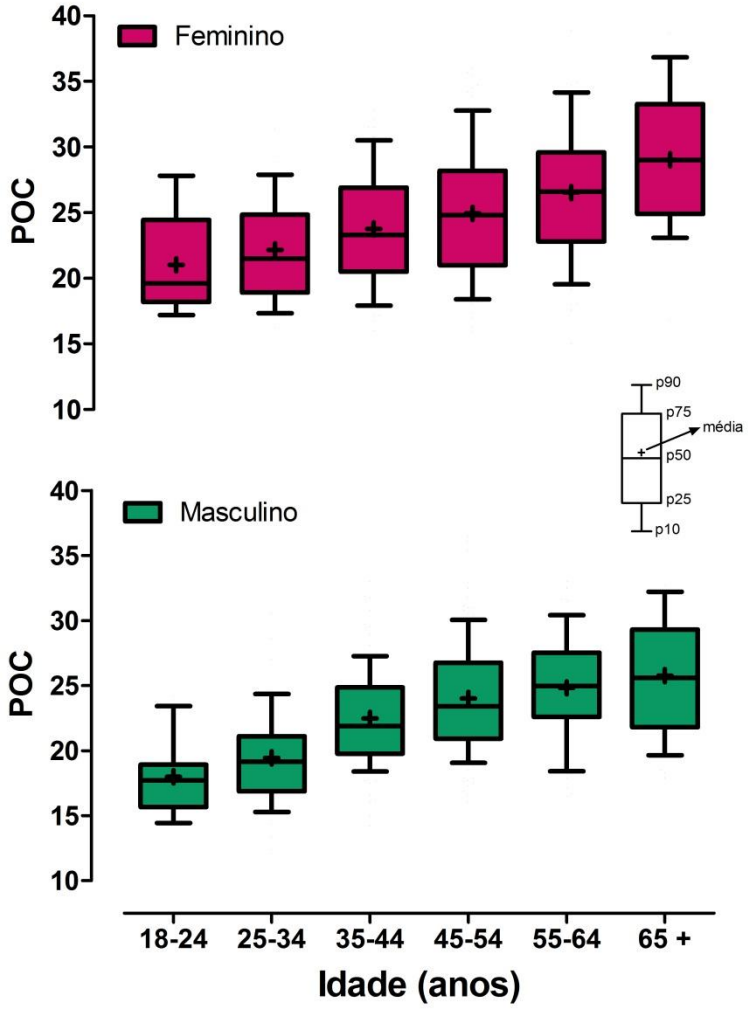

Figura 3. Comportamento do POC em razão da faixa etária e do gênero

Tabela 3. Equações de regressão linear para entre POC e idade para o gênero feminino e masculino.

Gênero	**Predição do POC pela idade**	**Erro padrão da estimativa**
Mulher	POC = 0,149 x idade (anos) + 17,7	4,79
Homem	POC = 0,158 x idade (anos) + 15,7	4,06

Tabela 4. Percentis do POC para gênero masculino e feminino

Feminino		**Percentil**				
Idade	**n**	**p 10**	**p 25**	**p 50**	**p 75**	**p 90**
18 – 24	9	17,2	18,2	19,6	24,5	27,8
24 – 34	26	17,3	18,9	21,5	24,9	27,9
35 – 44	51	17,9	20,5	23,3	26,9	30,5
45 – 54	76	18,4	21,0	24,8	28,2	32,8
55 – 64	51	19,5	22,8	26,6	29,6	34,2
≥ 65	24	23,1	24,9	29,0	33,3	36,9
Masculino		**Percentil**				
Idade	**n**	**p 10**	**p 25**	**p 50**	**p 75**	**p 90**
18 – 24	12	14,4	15,6	17,7	18,9	23,4
24 – 34	42	15,2	16,8	19,1	21,1	24,3
35 – 44	97	18,3	19,7	21,9	24,8	27,2
45 – 54	133	19,0	20,9	23,4	26,7	30,0
55 – 64	68	18,3	22,5	24,9	27,5	30,4
≥ 65	35	19,6	21,8	25,6	29,3	32,2

DISCUSSÃO

Nosso estudo contribui de forma original para o corpo de conhecimento sendo o primeiro a abordar o comportamento do POC durante o TCPE em uma coorte ampla e criteriosamente selecionada, determinando as equações de regressão dessa variável em função da idade para adultos saudáveis dos dois gêneros. Para a seleção de nossa amostra foi feito um controle rígido para a inclusão exclusiva de indivíduos nitidamente saudáveis, onde vários critérios deveriam ser concomitantemente preenchidos incluindo, especificamente, nunca ter sido diagnosticado ou tratado para doenças cardiovasculares e/ou respiratórias e não apresentarem obesidade e até mesmo quaisquer alterações musculoesqueléticas capazes de interferirem na realização do TCPE em cicloergômetro de membros inferiores.

Sugerimos também em nosso estudo que o POC possa estar diretamente relacionado com um ponto provavelmente ótimo de integração cardiorrespiratória e metabólica, refletindo uma utilização mais eficiente e menos dispendiosa da VE inspirada, o que é particularmente importante, quando se sabe que há um considerável gasto energético em manter uma ventilação pulmonar alta, podendo alcançar até 15% do VO2 máximo observado[19]. Particularmente esta variável apresenta algumas vantagens quando comparadas a outras obtidas durante um TCPE como é o caso do VO2máx, da curva do pulso de oxigênio e do LA que são frequentemente abordados em outros estudos relacionados a ergoespirometria e apresentados como bons indicadores prognósticos[3,6]. Todavia, devemos ressaltar que para a obtenção do VO2máx e para outros desses índices é necessária a realização de um esforço verdadeiramente máximo[1,12] e a que a determinação do momento do LA pode ser influenciada pelo protocolo utilizado, pelo escolha do

método de detecção[10] do mesmo e pelo experiência e conhecimento do avaliador[20]. Já para a determinação do POC não é necessária a realização de um exercício verdadeiramente máximo, tendo em vista que essa variável foi sempre identificada em nível relativamente baixo de intensidade do exercício e bem antes do LA, e que a determinação do mesmo não depende da interpretação do avaliador, já que é obtido simplesmente pela identificação da menor razão numérica entre os valores VE e o VO2 para cada minuto do TCPE, sendo assim, um índice adimensional e simples de expressar e comparar.

Há outros índices ventilatórios no TCPE que tendem a expressar a relação entre os sistemas respiratório e cardiovascular. Em 1996 Baba et al.[8] propuseram um índice relacionado a reserva cardiorrespiratória funcional, relativo à uma equação que determina a curva de eficiência do consumo de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope – OUES*), utilizando o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO2). Esta variável apresenta forte associação com o VO2máx ($r=0,94$; $p<0,001$) em pacientes pediátricos e ($r=0,78$; $p<0,001$) em paciente adultos, contudo estes autores levam em consideração diversos momentos da curva VE/VO2[18,21] e a ajustaram como se a mesma apresentasse um comportamento linear, fato este que não reflete o comportamento fisiológico desta variável. Ademais o calculo da equação para a determinação do OUES é matematicamente mais complexo e menos prático do que a identificação de apenas um único valor como é o caso do POC proposto pelo nosso estudo.

Nossos resultados demonstram que o POC apresenta uma associação modesta com o VO2 máximo ($-0,47$; $p<0,001$) e uma baixa associação com a VE máxima ($-0,14$; $p<0,001$), assim como com o OUES ($-0,34$; $p<0,001$) sugerindo, desta forma, ser uma variável que apresenta possível independência e potencial

contribuição complementar na interpretação da integração cardiorrespiratória durante o TCPE. Outro aspecto igualmente importante é que o POC (figura 1) ocorre entre aproximadamente 30 e 50% do VO2max, ou seja, em um esforço de intensidade relativamente baixa, sendo bem menos intenso do que o LA, em um TCPE realizado em protocolo individualizado em rampa, o que pode ser útil quando pensamos em avaliação de pacientes com doença arterial coronariana severa ou até mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Em nossos resultados de indivíduos saudáveis, o POC ocorreu, em média, em 4,1 METs, compatível com o conceito de ponto ótimo cardiorrespiratório, haja vista que a grande maioria das situações de movimentos cotidianas e em atividades físicas, exercícios e esportes, são realizados entre 2 e 6 METs[22], e não em um esforço verdadeiramente máximo.

Com o envelhecimento ocorrem diversas alterações estruturais e fisiológicas como, por exemplo, a redução da força muscular[23], a perda de flexibilidade[24] e a redução do VO2 máximo[25], de forma, que poderíamos esperar que o mesmo viesse a ocorrer com o POC. No caso das variáveis ventilatórias, é sabido que, com o passar dos anos, ocorre também uma redução da força dos músculos respiratórios[26] e de alguns indicadores ventilatórios como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)[27] e a capacidade vital forçada (CVF)[28], observando-se também uma resposta menos eficaz ao aumento do PaCO2 em repouso[29].

Mais especificamente em nosso estudo verificamos que com o aumento da idade ocorre um incremento do valor do POC, fato este que pode ser provavelmente explicado pelas modificações que ocorrem no sistema respiratório[28,30]. Evidencias demonstram uma redução da superfície alveolar, aumento do espaço morto, condições que estão associadas com uma hiperinsuflação pulmonar e uma redução da capacidade de difusão alvéolo-capilar[30,31], além de uma menor VE[29], o que, em

conjunto com o enrijecimento dos vasos sanguíneos[32], contribui para uma pior relação ou aumento do V/Q[28,30-32]. Em indivíduos mais jovens, provavelmente, o recrutamento de capilares pulmonares ocorre com maior eficiência, permitindo uma expansão da chamada zona III de West para a região das zonas I e II, mantendo uma relação V/Q mais adequada[33]. Cabe ressaltar que o aumento da ventilação no exercício não esta relacionado apenas com a concentração de CO2, mas também com estímulos aferentes provenientes dos mecanoreceptores[34,35]. Uma evidência desse fato são os dados de Monteiro et al.[36] indicando que há diferenças substanciais na VE e também no VE/VO2, com estímulos aferentes provavelmente distintos, quando o indivíduo anda ou corre para uma mesma velocidade na esteira.

O comportamento do POC parece ser discretamente distinto de acordo com o gênero. Enquanto há um aumento similar do POC com a idade entre homens e mulheres. Com o passar dos anos, pode-se considerar que há uma piora da VE[31] e uma redução no VO2 máximo[25], ou seja, variáveis diretamente envolvidas no calculo do POC, parece, contudo, que a piora na ventilação é menos significativa ou numericamente importante do que a redução do VO2, explicando assim maiores valores do POC em indivíduos com mais idade.

Em relação ao gênero, os valores discretamente mais altos de POC encontrados nas mulheres, provavelmente estão relacionados com o fato de estas apresentarem menores valores de VO2max[37] e de ventilação quando comparadas aos homens, lembrando também, que, tal como acontece com as equações[26,38,39] de predição de variáveis ventilatórias na espirometria de repouso, são levados em em consideração dimensões corporais e que em tipicamente as mulheres são menores do que os homens.

Apesar de todos os cuidados metodológicos envolvidos neste estudo podemos pontuar algumas possíveis limitações para uma maior aplicação clínica e validade externa dos nossos dados, como por exemplo, a caracterização do POC para TCPEs realizados apenas em cicloergômetros de membros inferiores. Contudo, isso pode também representar um ponto forte, pois ao evitar as transições de marcha e corrida habitualmente observadas em protocolos de esteira rolante, talvez tenha sido possível melhor caracterizar o comportamento fisiológico do POC. Outra potencial limitação refere-se ao fato de não ter sido objetivamente testado se os valores de POC eram distintos entre indivíduos habitualmente ativos e sedentários, apesar de algumas evidencias demonstrarem diferenças em certas variáveis obtidas no TCPE[40]. Contudo, a associação modesta com o VO2max e com o VO2LA sugerem que deve haver uma acentuada superposição nos valores de POC entre os ativos e os sedentários. Talvez a forma mais apropriada de estudar a influência do padrão regular de exercício físico sobre o POC seja avaliando o comportamento dessa variável antes e após a participação em um programa de exercício. Outros estudos futuros deverão comparar ergômetros distintos e que podem produzir aferências diferentes e, consequentemente, outros resultados. Outro aspecto importante será testar o potencial de contribuição clínico e epidemiológico do POC, seja através da quantificação de sua resposta a intervenções, como por exemplo, programas de exercício, ou seu impacto prognóstico sobre a mortalidade.

CONCLUSÃO

Em conclusão, esse estudo propõe a análise de uma nova variável submáxima em um TCPE, de aquisição simples e quantificação observador-independente, fisiologicamente plausível e fundamentada, capaz de agregar informações clínicas relevantes. O valor do POC aumenta com a idade e é discretamente mais alto em mulheres. Sendo as associações modestas com outras medidas ventilatórias, sugerindo uma independente e potencial contribuição na interpretação da resposta cardiorrespiratória no TCPE. O estudo também contribui ao apresentar uma ampla base de dados de indivíduos saudáveis dos dois gêneros em um espectro etário amplo que permitirá a análise e interpretação de resultados que forem obtidos em pacientes acometidos de enfermidades cardiorrespiratórias.

AGRADECIMENTOS

O presente estudo teve suporte financeiro parcial do CNPq e da FAPERJ.

REFERÊNCIAS

1. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico Arq Bras Cardiol 2010; 95((5supl.1)):1-26.

2. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000; 86(2):162-8.

3. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346(11):793-801.

4. Oliveira RB, Myers J, Araujo CG. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. Clinics 2011; 66(2):203-9.

5. Perim RR, Signorelli GR, Araujo CG. Stability of relative oxygen pulse curve during repeated maximal cardiopulmonary testing in professional soccer players. Braz J Med Biol Res 2011;44(7):700-6.

6. Whipp BJ, Ward SA. The physiological basis of the ‘anaerobic threshold’ and implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. Anaesthesia 2011; 66(11):1048-9.

7. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J 2010; 160(6):1004-14.

8. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. J Am Coll Cardiol 1996; 28(6):1567-72.

9. Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO. “Anaerobic threshold”: problems of determination and validation. J Appl Physiol 1983; 55(4):1178-86.

10. Neder JA, Stein R. A simplified strategy for the estimation of the exercise ventilatory thresholds. Med Sci Sports Exerc 2006; 38(5):1007-13.

11. Araujo CG, Pinto VL. Maximal heart rate in exercise tests on treadmill and in a cycloergometer of lower limbs. Arq Bras Cardiol 2005; 85(1):45-50.

12. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 122(2):191-225.

13. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. Respir Res 2007; 8:89.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26(2):319-38.

15. Ramos PS, Araujo CG. Normotensive individuals with exaggerated exercise blood pressure response have increased cardiac vagal tone. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1):85-90.

16. Araújo CGS. Analisando os gases expirados no TCPE máximo uma proposta de padronização do intervalo amostral. Revista do DERC 2010; 49:6-8.

17. Araújo CGS. Respostas cardiorespiratórias a um exercicio submáximo prolongado. Arq Bras Cardiol 1983; 41(1):37-45.

18. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. Congest Heart Fail 2000; 6(5):256-8.

19. Dempsey JA, Harms CA, Ainsworth DM. Respiratory muscle perfusion and energetics during exercise. Med Sci Sports Exerc 1996; 28(9):1123-8.

20. Hopker JG, Jobson SA, Pandit JJ. Controversies in the physiological basis of the ‘anaerobic threshold’ and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. Anaesthesia 2011; 66(2):111-23.

21. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. J Am Coll Cardiol 2000; 36(1):194-201.

22. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation 2007; 116(9):1081-93.

23. Vianna LC, Oliveira RB, Araujo CG. Age-related decline in handgrip strength differs according to gender. J Strength Cond Res 2007; 21(4):1310-4.

24. Araujo CG. Flexibility assessment: normative values for flexitest from 5 to 91 years of age. Arq Bras Cardiol 2008; 90(4):257-63.

25. Betik AC, Hepple RT. Determinants of VO2 max decline with aging: an integrated perspective. Appl Physiol Nutr Metab 2008; 33(1):130-40.

26. 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.

27. Ware JH, Dockery DW, Louis TA, Xu XP, Ferris BG, Jr., Speizer FE. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. Am J Epidemiol 1990; 132(4):685-700.

28. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. Clin Interv Aging 2006; 1(3):253-60.

29. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. Am Rev Respir Dis 1981; 124(4):387-91.

30. Oyarzun GM. Pulmonary function in aging. Rev Med Chil 2009; 137(3):411-8.

31. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur Respir J 1999; 13(1):197-205.

32. Greaney JL, Farquhar WB. Why do veins stiffen with advancing age? J Appl Physiol 2011; 110(1):11-2.

33. West JB. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. J Appl Physiol 1962; 17:893-8.

34. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J Physiol 1972;224(1):173-86.

35. Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. J Appl Physiol 2010;109(4):966-76.

36. Monteiro WD, Araujo CG. Cardiorespiratory and perceptual responses to walking and running at the same speed. Arq Bras Cardiol 2009; 93(4):418-25, 0-7.

37. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation 1992; 86(2):494-503.

38. Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. Respir Care 2009; 54(10):1348-59.

39. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;16:5-40.

40. Herdy AH, Uhlendorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. Arq Bras Cardiol 2011; 96(1):54-9.

2 ARTIGO 2 - ANÁLISE DA ESTABILIDADE DE UMA VARIÁVEL SUBMÁXIMA EM TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO: PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO

Análise da Estabilidade de uma Variável Submáxima em Teste Cardiopulmonar de Exercício: Ponto Ótimo Cardiorrespiratório

Plínio Santos Ramos

Claudio Gil Soares de Araújo

Aceito para publicação em 11/11/2013
Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo investigar a estabilidade do ponto ótimo cardiorrespiratório (POC) em dois testes cardiopulmonares de exercício máximos (TCPEs), realizados em cicloergômetro de membros inferiores. Para tanto, foram analisados retrospectivamente os dados de 1334 indivíduos avaliados por no mínimo duas vezes entre 1995 e 2013, sendo identificados, a partir de rígidos critérios de inclusão, 222 pacientes (159 homens) com a idade de 55±11,6 anos. Logo, foram verificados os dados do POC obtidos à partir da análise da ventilação e do consumo de oxigênio em cada minuto do TCPE, o VO_2 máximo, e as curvas de eficiência do consumo de oxigênio (OUES) e do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 *slope*), sendo a estabilidade avaliada pelos coeficientes de correlação intraclasse. A mediana do intervalo de tempo entre os dois TCPEs foi de 1,6 anos. Os valores de cada uma das variáveis obtidas nos dois TCPEs apresentaram altas e significativas associações (p <0,01), sendo: VO_2máx r_i = 0,93 (IC95% = 0,91 a 0,94); POC r_i = 0,87; (IC95% = 0,82 a 0,90); OUES r_i = 0,90 (IC95% = 0,87 a 0,93) e VE/VCO_2 *slope* r_i = 0,74 (IC95% = 0,67 a 0,80). Concluímos que, em condições controladas, o POC é um índice ventilatório bastante estável em TCPEs realizadas em indivíduos adultos, com níveis de estabilidade similar ou superior de outras variáveis ou índices consagrados na literatura, corroborando, dessa forma, seu potencial de utilização em pesquisas fisiológicas e na prática clínica.

Palavras-chave: Teste cardiopulmonar de exercício; equivalente ventilatório; Consumo de oxigênio; exercício; relação ventilação-perfusão.

INTRODUÇÃO

O teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE), também chamado de ergoespirometria, permite uma avaliação integrada das respostas cardiorrespiratórias durante o exercício. Os resultados provenientes da análise do volume expirado e das respectivas frações de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) contribuem importantemente para o diagnóstico[1] e o prognóstico em diversas doenças[1,2]. Para tanto, diversas variáveis obtidas durante a realização do TCPE são alvo de investigação como, por exemplo, o consumo máximo de oxigênio (VO_2máx)[3], o limiar anaeróbico (LA)[4], as curvas geradas pelo equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 *slope*)[5,6] e de oxigênio (OUES)[7,8] e o ponto ótimo cardiorrespiratório (POC)[9]. Entretanto, algumas medidas obtidas durante o TCPE, como o VO_2máx, requerem um teste verdadeiramente máximo para que possam ser quantificadas de maneira precisa, o que pode ser mais difícil na presença de algumas doenças pré-existentes, como, por exemplo, na síndrome do pânico ou, principalmente, pelas motivações de avaliado e avaliador.

Neste sentido, Ramos et al.[9] em 2012 descreveram o comportamento do POC, uma variável submáxima obtida durante o TCPE, que é determinada pelo valor mínimo do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2). O POC, representa a melhor integração entre os sistemas respiratório e cardiovascular ou da relação ventilação-perfusão, correspondendo, na prática, ao momento durante o exercício incremental em que há a menor ventilação (VE) para que seja consumido um litro de oxigênio (VO_2). Estes autores verificaram que o POC ocorre muito precocemente em um exercício incremental sendo bastante anterior à ocorrência do LA. Em adendo, por representar um número facilmente identificável – o menor valor da variável - em uma simples tabela de dados, passa a ser avaliador independente e eliminando

assim uma possível e frequentemente importante fonte de erro na identificação ou cálculo de variáveis ou índices ventilatórios no TCPE[9].

Para uma aplicação mais ampla do POC e uma avaliação mais consistente desta variável, parece muito oportuno conhecer sua reprodutibilidade tardia ou estabilidade e a variabilidade intra-individual em um espectro amostral heterogêneo, assim como já realizado com outras variáveis do TCPE - VO_2máx[10,11], OUES[12,13], VE/VCO_2 *slope*[10,14], LA[11,15] e o pulso de oxigênio[16,17] -. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a estabilidade do POC em TCPEs máximos clínicos realizados em cicloergômetro de membros inferiores.

MÉTODOS

Amostra

Foram analisados retrospectivamente os dados de 1334 indivíduos avaliados, por no mínimo duas vezes, em uma clínica privada e especializada em Medicina do Exercício no período entre 1995 e 2013. A quase totalidade dos indivíduos submeteu-se à avaliação para obter subsídios de segurança clínica e de orientação para a prática de exercício física regular. Foram então identificados 222 pacientes (159 homens) com a idade média de 55±11,6 anos (20 – 82), que foram classificados de acordo com a sua condição clínica em: 1) assintomáticos do ponto de vista cardiorrespiratório; 2) obesos e/ou hipertensos e/ou dislipidêmicos e/ou diabéticos sem doença coronariana; 3) doença arterial coronariana (DAC); 4) outras doenças cardiovasculares e 4) outras doenças como câncer, pânico e doenças respiratórias, baseado na classificação proposta por Cabral de Oliveira et al.[18].

Todos os pacientes selecionados preenchiam concomitantemente os seguintes critérios de inclusão: 1) ter realizado no mínimo dois TCPEs máximos em cicloergômetro de membros inferiores, que não foram interrompidos precocemente por critérios clínicos ou eletrocardiográficos ou baseado em quaisquer limites de frequência cardíaca; 2) todos os TCPEs terem sido realizados sob a supervisão direta e presencial de um único médico; 3) apresentar as mesmas condições clínicas e de uso de medicações relevantes nas duas avaliações utilizadas no estudo; 4) não ter apresentado limitação locomotora capaz de afetar o desempenho nos TCPEs.

Protocolo de Avaliação

A avaliação consistiu de uma anamnese detalhada e dirigida, incluindo perguntas específicas sobre doenças diagnosticadas, medicações prescritas e de uso regular, e um exame físico antes da realização do TCPE máximo. Os indivíduos

submeteram-se voluntariamente a avaliação conforme solicitação dos seus respectivos médicos assistentes. Todos os indivíduos leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido específico, antes da realização dos procedimentos, formalmente autorizando o uso dos dados em pesquisas científicas, preservado o anonimato individual. O termo de consentimento e a análise retrospectiva dos dados foram previamente aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e seguiram as normas propostas pela declaração de Helsinque e da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo (TCPE)

Todos os indivíduos foram submetidos a um TCPE máximo em cicloergômetro de membros inferiores (Cateye EC-1600, Cateye, Japão ou Inbrasport CG-04, Inbrasport, Brasil), seguindo um protocolo de rampa individualizado objetivando uma duração entre oito e 12 minutos. A carga em watts foi incrementada de forma contínua e gradativa com o objetivo de levar o indivíduo à exaustão, representada pela incapacidade de continuar pedalando a pelo menos 60 rotações por minuto. Os indivíduos foram fortemente encorajados através de estímulos verbais a atingir o seu máximo verdadeiro durante o TCPE. A natureza máxima do TCPE foi definida pelo médico que supervisionou o procedimento e corroborada por indicadores fisiológicos – ocorrência do limiar anaeróbico (LA), determinado a partir da inspeção gráfica dos dados de VE e VO_2, pelo ponto em que houve uma quebra na linearidade da VE, enquanto o VO_2 continuava a aumentar linearmente com a carga de trabalho, por um quociente respiratório maior do 1,05 e padrão em U das curvas dos equivalentes ventilatórios – e perceptivos – obtenção de um escore de 10 na escala de 0-10 de Borg, Os TCPEs dos pacientes que não alcançaram simultaneamente todos esses critérios foram considerados como

submáximos e excluídos do estudo. Durante todo o TCPE foi monitorada a pressão arterial e a saturação arterial de oxigênio e registrado o eletrocardiograma em uma única derivação, CC5 ou CM5, de onde foi medida a frequência cardíaca (FC) (Ergo Elite PC versão 3.2.1.5 ou 3.3.6.2, Micromed, Brasil)[19].

Análise dos Gases Expirados

Durante o TCPE, os gases expirados foram coletados por um pneumotacógrafo *Prevent* (MedGraphics, Estados Unidos) acoplado a uma peça bucal, com concomitante oclusão nasal, e quantificados por um analisador metabólico VO2000 (MedGraphics, Estados Unidos). Esses equipamentos eram periodicamente calibrados e checados através do uso de uma seringa de 2-L e de gases de concentrações conhecidas. O analisador metabólico possibilitou a quantificação da ventilação pulmonar e das frações parciais de oxigênio e de gás carbônico, analisadas e reportados a cada 10 s. Esses resultados foram recalculados e expressados como valores médios para cada minuto do TCPE.

Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC)

POC, uma variável adimensional, é definida como a menor ventilação utilizada para que seja consumido um litro de oxigênio, ou seja, a identificação do menor valor da razão entre os dados obtidos, minuto a minuto, da ventilação (VE) e do consumo de oxigênio (VO_2) durante um TCPE incremental e máximo. O POC representa a integração ótima cardiorrespiratória durante um exercício. A identificação do resultado do POC é bastante simples e objetiva a partir da tabela de dados expressos para cada minuto gerada durante o TCPE e independe de decisão do avaliador. Os resultados previstos POC para uma ampla faixa etária em homens e mulheres foram publicados em 2012[9].

Curva de eficiência do consumo de oxigênio (OUES)

O OUES foi determinado pela regressão linear em razão da transformação logarítmica da VE e do VO_2 obtidos a cada minuto do TCPE utilizando a seguinte equação (VO_2 = a log VE + b). Nessa equação, a constante 'a' representa o coeficiente de regressão (chamados de OUES), e 'b' representa a interceptação[7,20].

Curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 *slope*)

O VE/VCO_2 *slope* foi calculado pela regressão linear em função da VE e do VCO_2 obtidos a cada minuto do TCPE, utilizando a seguinte equação (VCO_2= aVE + b). Nessa equação, a constante 'a' representa o coeficiente de regressão (VE/VCO_2 *slope*), e 'b' representa a interceptação[21,22].

Analise Estatística

Foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse para quantificar o grau de associação das variáveis obtidas no primeiro e no segundo TCPE. Em adendo, para a comparação das médias das variáveis investigadas utilizamos o teste-t emparelhado bicaudal. Os cálculos estatísticos foram efetuados nos programas SPSS versão 17 (IBM, Estados Unidos) e no Prism versão 5.01 (GraphPad, Estados Unidos), considerando um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A mediana do intervalo de tempo entre as duas avaliações realizadas foi de 1,6 anos variando individualmente entre 0,3 e 11,4 anos, e os dados demográficos mais relevantes assim como os valores de repouso e durante o TCPE para as principais variáveis cardiorrespiratórias investigadas são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Principais características da amostra e comparação dos dados mais relevantes em repouso e do TCPE (n = 222)

Variáveis	Primeiro TCPE	Segundo TCPE	p
Características demográficas			
Idade (anos)	54,9±0,8 (20 - 82)	56,7±0,8 (20 - 84)	0,00
IMC (kg/m^2)	26,9±0,27 (17,8 - 45,3)	26,8±0,3 (17,4 - 42,7)	0,22
Altura (m)	1,70±0,1 (1,47 - 1,89)	1,70±0,1 (1,47 - 1,90)	0,08
Peso (kg)	78,8±0,96 (45,2 – 122,6)	78,4±0,96 (44,3 - 126)	0,15
Variáveis de Repouso			
Frequência cardíaca (bpm)	71,6±0,9, (44 - 109)	69,6±12,9 (39 - 112)	0,04
PAS (mmHg)	129,0±1,24 (92 - 210)	129,0±18,0) (92 - 206)	0,97
PAD (mmHg)	77,5±0,7 (51 - 118)	77,6±10,0 (54 - 106)	0,83
TCPE			
Duração (minutos)	9,7±0,1 (3 - 16)	10,4±0,1 (4 - 17)	0,00
FC máxima (bpm)	154±1,8 (73 - 220)	154±1,7 (81 - 220)	0,58
VO_2máx (mL.(kg.min)-1)	25,9±0,7 (8,1 - 65,8)	27,7±0,7 (9,9 - 61,9)	0,00
POC	27,1±0,3 (15,0 - 45,8)	26,3±0,3 (15,9 - 44,6)	0,01
OUES	2166±66,3 (523 - 6606)	2296±61,2 (633 – 6579)	0,00
VE/VCO_2 *slope*	28,6±0,42 (9,2 - 50,6)	28,7±0,44 (16,3 – 53,8)	0,71

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; VO2 máx: consumo máximo de oxigênio; POC: ponto ótimo cardiorrespiratório; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio; VE/VCO2 *slope*: curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono.

Frente a classificação adotada para a condição clínica dos participantes do estudo observamos que 18,5% eram assintomáticos do ponto de vista cardiorrespiratório, 33,8% eram obesos e/ou hipertensos e/ou dislipidêmicos e/ou diabéticos sem doença coronariana, 33,8% possuíam DAC, 5,9% tinham outras doenças cardiovasculares e 8,1% da amostra estudada apresentava outras doenças tais como câncer, pânico e doenças respiratórias.

As variáveis VO_2máx, POC e OUES foram estatisticamente diferentes na comparação entre avaliação e reavaliação ($p<0,01$) e somente o VE/VCO_2 *slope* não apresentou diferença nas duas avaliações ($p=0,71$). Por outro lado, na amostra investigada, todas as variáveis obtidas durante o TCPE apresentaram uma forte e significativa associação ($p <0,01$). O VO_2máx apresentou um coeficiente de

correlação intraclasse de 0,93 e um intervalo de confiança de 95% = 0,91 a 0,94. Para o POC tivemos: r_i = 0,87; $_{IC}$ 95% = 0,82 a 0,90, enquanto para o OUES esses resultados foram r_i = 0,90 e ; $_{IC}$ 95% = 0,87 a 0,93. Já o VE/VCO_2 *slope* foi a variável investigada que apresentou o menor coeficiente de correlação intraclasse - r_i = 0,74; $_{IC}$ 95% = 0,67 a 0,80 - (figura 1).

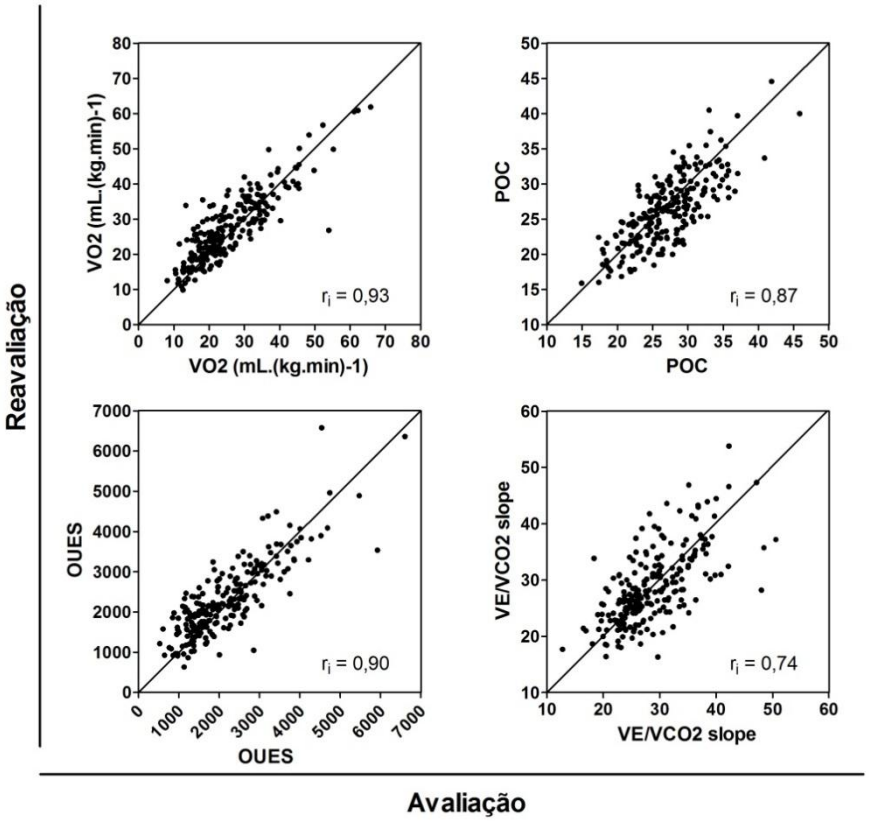

Figura 1: Correlação intraclasse para as variáveis obtidas no TCPE na avaliação e reavaliação.

DISCUSSÃO

A qualidade e o adequado controle dos métodos e medidas empregadas em situações de pesquisa e na prática clínica são fundamentais, principalmente há intenção de utilizar os resultados encontrados com o objetivo de estimar o prognóstico ou estabelecer o diagnóstico de doenças. Neste sentido, diversos estudos já investigaram a reprodutibilidade e/ou a estabilidade de medidas obtidas durante o TCPE como o VO_2máx[10,11], o pulso de O_2[16,17], o OUES[12] e o VE/VCO_2[10,14], justificando desta forma sua utilização com maior segurança na prática clínica. Em nosso estudo, objetivamos ampliar o corpo de conhecimento no tema, ao verificar a estabilidade ou reprodutibilidade tardia do POC, uma variável submáxima obtida durante o TCPE recém-preconizada[19] para uso clínico, a partir de uma amostra de 222 casos com um tempo de seguimento mediano de dois anos entre os dois TCPEs cuidadosamente selecionados de uma base inicial de 1334 indivíduos avaliados e reavaliados por um único médico sem que tenha havido qualquer alteração relevante de condição clínica e de medicação em uso regular, limitando assim possíveis interferências nos resultados obtidos nos TCPEs máximos.

A nossa principal variável, o POC, apresentou uma forte estabilidade com r_i = 0,87, em TCPEs realizados em cicloergômetro de membros inferiores nos dois TCPEs adotando um protocolo de rampa individualizado. Consoante com a estabilidade do POC, há então evidências suficientes para indicar a magnitude típica de variação normal passível de ocorrer entre dois TCPEs consecutivos quando não há modificação relevante do status clínico. É interessante apontar que mesmo havendo uma discreta melhora no valor do POC do primeiro para o segundo TCPE - 27,1±0,3 vs 26,3±0,3 -, a estabilidade e a associação são bastante fortes. Essa discreta queda (cerca de 3%) no POC e que também foi acompanhada de pequeno aumento no VO_2max, deve ter sido, muito provavelmente, causada pelo incremento

no padrão regular de exercício físico e esporte entre a primeira e a segunda avaliação dos indivíduos. Embora isso não tenha sido formalmente controlado no presente estudo, sabe-se que muitos dos primeiros TCPEs foram solicitados pelos médicos assistentes como parte de avaliação pré-participação em exercício com e sem supervisão médica, conforme descrito nos métodos. O que pode sugerir que após a participação em programas de exercício físico regular seja possível obter melhores resultados nesta variável, assim como no VO_2máx[23]. Estudos futuros poderão tentar identificar as adaptações do POC a diferentes estratégias de treinamento e/ou programas de exercício físico regular.

Além do POC, outras variáveis investigadas em nosso estudo também apresentaram uma boa estabilidade, cabendo destaque para o VO_2máx, que apresentou um r_i = 0,93 o que é suportado por outras evidências científicas[10,11,24]. Por outro lado, cabe ressaltar que para obtermos o VO_2máx é necessária realização de um TCPE verdadeiramente máximo, e que, conforme comentado anteriormente, para atingir a exaustão máxima é fundamental que existam níveis muito altos de colaboração e de motivação do avaliado e uma ampla experiência e intenção objetiva por parte do avaliador[25].

Em relação as outras variáveis, encontramos também valores interessantes para a correlação intraclasse do OUES, r_i = 0,90. Porém, cabe observar que o OUES descrito por Baba et at. em 1996[7] é obtido pela curva do equivalente ventilatório de oxigênio no TCPE que não apresenta um comportamento linear, portanto, pode-se questionar se isso realmente representa adequadamente o comportamento fisiológico dessa variável. Em adendo, o OUES pode ser obtido a partir de diversas estratégias ou momentos do TCPE máximo (75%, 90%, 100%), o que dificulta sobremaneira uma efetiva padronização da medida dessa variável[26].

O VE/VCO_2 *slope* uma variável amplamente utilizada na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca[6,21,27] e com atuais evidências atribuindo um importante valor prognóstico[5,6,27] foi a variável que apresentou a correlação intraclasse mais baixa com um r_i de apenas 0,74. Isso pode ser provavelmente justificado quando se leva em consideração a natureza fisiológica da variável. Considerando que o CO_2 é um subproduto do metabolismo celular e fortemente dependente da dieta antes da realização do TCPE leituras muito distintas do VCO_2 podem vir a ocorrer e assim interferir no VE/VCO_2 *slope*. Isso foi elegantemente demonstrado por Hugson et al.[28] que verificaram, em um grupo de voluntárias submetidas a exercício constante, que uma dieta pobre em carboidrato gerava maiores valores de VE/VCO_2 do que uma dieta rica em carboidratos. Outro ponto a destacar é que estes autores não observaram diferenças no VO_2 e na VE nas mesmas condições e assim, consequentemente, não houve diferença para o VE/VO_2.

O POC como definido por Ramos et al[9]. apresenta algumas vantagens quando comparado a algumas das variáveis ou índices ventilatórios investigados por outros autores, sendo a principal delas, o momento de obtenção da variável que é realizada em nível relativamente baixo de intensidade do exercício e bem antes do LA, portanto em uma intensidade muito baixa de esforço, em geral algo como 3 a 4 METs[9], e equivalente ao andar ou andar rápido, sem portanto requerer um TCPE máximo. Além disso, sua determinação não depende da interpretação do avaliador, já que é obtida pela simples identificação da menor razão numérica entre os valores VE e o VO_2 para cada minuto do TCPE. O POC, um índice adimensional e simples de expressar e comparar e, com base nos achados desse estudo, uma medida bastante estável e com magnitude de variação entre avaliações relativamente baixa,

permitindo sua utilização e as interpretações fisiológica e clínica e a incorporação no arsenal de medidas a serem analisadas e obtidas durante um TCPE.

A avaliação do POC pode ser um bom indicativo da relação ventilação-perfusão, uma vez que esta variável, na prática, corresponde ao momento durante o exercício incremental em que há a menor ventilação (VE) para que seja consumido um litro de oxigênio[9]. Em algumas doenças, como a vasculite pulmonar, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a insuficiência cardíaca congestiva podemos encontrar maiores valores para o POC, dados estes elegantemente demonstrados por Wasserman et al.[29], muito provavelmente por uma possível alteração na relação ventilação-perfusão que tende a se encontrar prejudicada nas doenças supracitadas. Ademais, a variação dos resultados encontrado para o POC poderão ser diretamente relacionados à severidade da doença[29].

Apesar de todos os cuidados metodológicos envolvidos neste estudo, podemos pontuar algumas possíveis limitações, como, por exemplo, verificar a estabilidade da medida apenas para testes realizados em cicloergômetros de membros inferiores e, principalmente, o fato de não controlarmos o nível de exercício praticado entre as avaliações pelos indivíduos selecionados, o que pode ter contribuído para encontrarmos diferenças em algumas variáveis na avaliação e na reavaliação.

CONCLUSÃO

Frente ao exposto, concluímos que em condições operacionais e clínicas devidamente controladas o POC é um índice ventilatório com boa estabilidade em TCPEs máximos realizados em indivíduos adultos, com níveis de estabilidade similar ou superior de outras variáveis ou índices consagrados na literatura, tais como o VO_2 máximo e o VE/VCO_2 slope, corroborando, dessa forma, seu potencial de utilização em pesquisas fisiológicas e na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010 Jul 13;122(2):191-225.

2. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. Heart Fail Rev. 2013 Jan;18(1):79-94.

3. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002 Mar 14;346(11):793-801.

4. Whipp BJ, Ward SA. The physiological basis of the 'anaerobic threshold' and implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. Anaesthesia. 2011 Nov;66(11):1048-9; author reply 9-50.

5. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiume F, Refai M, Salati M, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO2) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1802-6.

6. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J. 2010 Dec;160(6):1004-14.

7. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. J Am Coll Cardiol. 1996 Nov 15;28(6):1567-72.

8. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. Nagoya J Med Sci. 1996 Mar;59(1-2):55-62.

9. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. Arq Bras Cardiol. 2012 Nov;99(5):988-96.

10. Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, Fleg JL, Keteyian SJ, Pina IL, et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise traiNing). Am J Cardiol. 2008 Sep 15;102(6):712-7.

11. Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Peters K, Roskamm H. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. Am Heart J. 1997 Jul;134(1):20-6.

12. Van Laethem C, De Sutter J, Peersman W, Calders P. Intratest reliability and test-retest reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in healthy participants. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Aug;16(4):493-8.

13. Phypers BJ, Robiony-Rogers D, Pickering RM, Garden AL. Test-retest reliability of the oxygen uptake efficiency slope in surgical patients. Anaesthesia. 2011 Aug;66(8):659-66.

14. Guimaraes GV, Carvalho VO, Bocchi EA. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. Clinics (Sao Paulo). 2008 Apr;63(2):201-6.

15. Kothmann E, Danjoux G, Owen SJ, Parry A, Turley AJ, Batterham AM. Reliability of the anaerobic threshold in cardiopulmonary exercise testing of patients with abdominal aortic aneurysms. Anaesthesia. 2009 Jan;64(1):9-13.

16. Oliveira RB, Myers J, Araujo CG. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(2):203-9.

17. Perim RR, Signorelli GR, Araujo CG. Stability of relative oxygen pulse curve during repeated maximal cardiopulmonary testing in professional soccer players. Braz J Med Biol Res. 2011 Jul;44(7):700-6.

18. Cabral-de-Oliveira AC, Ramos PS, Araujo CG. Distance from home to exercise site did not influence the adherence of 796 participants. Arq Bras Cardiol. 2012 Jun;98(6):553-8.

19. Ramos PS, Araujo CG. Normotensive individuals with exaggerated exercise blood pressure response have increased cardiac vagal tone. Arq Bras Cardiol. 2010 Jul;95(1):85-90.

20. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. Congest Heart Fail. 2000 Sep-Oct;6(5):256-8.

21. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003 Aug;10(4):267-72.

22. Guimaraes GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak VO2 and VE/VCO2 slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. Arq Bras Cardiol. 2008 Jul;91(1):39-48.

23. Signorelli GR, Duarte CV, Ramos PS, Araújo CGS. Melhoria da Capacidade Funcional Excede à da Condição Aeróbica: dados de 144 pacientes de programa de exercício. Rev Bras Cardiol. 2012;25(4):299-308.

24. Fukuba Y, Takahashi H, Usui S. Reproducibility of VO2-VCO2 relationship during incremental exercise protocol. J Hum Ergol (Tokyo). 1994 Dec;23(2):159-64.

25. Araújo CGS. Aprimorando o Teste de Exercício: parte 6 – TE Verdadeiramente Máximo? Cardiologia do Exercício - DERCAD/SOCERJ. 2013;56:6-7.

26. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. J Am Coll Cardiol. 2000 Jul;36(1):194-201.

27. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic

Comparison from Peak VO2 and VE/VCO2 Slope. Open Cardiovasc Med J. 2010;4:127-34.

28. Hughson RL, Kowalchuk JM. Influence of diet on CO2 production and ventilation in constant-load exercise. Respir Physiol. 1981 Nov;46(2):149-60.

29. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3 rd ed. Baltimore: Lippincot Willians & Wilkins; 1999.

3 ARTIGO 3 - CARDIORESPIRATORY OPTIMAL POINT: A SUBMAXIMAL EXERCISE VARIABLE TO ASSESS PANIC DISORDER PATIENTS

Cardiorespiratory Optimal Point: a Submaximal Exercise Variable to Assess Panic Disorder Patients

Plínio Santos Ramos

Aline Sardinha

Antonio Egidio Nardi

Claudio Gil Soares de Araújo

Submetido: BMJ Open Respiratory Research

ABSTRACT

Introduction/Purpose: Patients with a panic disorder (PD) often present cardiac and respiratory symptoms and tend to perform poorly during maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET), at least in part, due to phobic anxiety. Thus, we hypothesized, that submaximal exercise variables, such as cardiorespiratory optimal point (COP) - minimum VE/VO_2 - may be useful in the assessment of these patients.

Methods: In order to analyze COP in PD patients, data from 2,338 adult subjects were retrospectively analyzed and 52 (2.2%) patients with PD (PDG), (70% women) aged 48 ± 13 years, identified. These patients were compared with a healthy control group (CG) matched in number of cases, age distribution and % of women, randomly selected from our lab's database. PDG was further divided into two subgroups, according to the CPET characteristics, either maximal or submaximal (unwilling to continue until exhaustion). We compared COP, VO2 max, maximum heart rate (HR max) between the PDG and CG, and COP between maximal and submaximal PD subgroups.

Results: COP was similar between PDG and CG (21.9±0.5 vs. 23.4±0.6; p=0.07) groups, as well as, in for the two subgroups of PD patients, maximal and submaximal (22.0±0.5 vs. 21.6±1.3; p=0.736). Additionally, PD patients with maximal CPET obtained VO2 max (mL.kg-1.min-1) (32,9±1,57 vs 29,6±1,48; p=0,135) and HR max (bpm) similar to controls (173±2,04 vs 168±2,70; p=0,168).

Conclusion: Although clinically safe, it is often difficult to obtain a true maximal CPET in some PD patients. Results of cardiorespiratory interaction at submaximal effort as assessed by COP may contribute to reassure both patients and physicians

that there is no physiological substrate for exercise-related respiratory symptoms often reported in patients with PD.

Keywords: Cardiopulmonary Exercise Testing, exertion, dyspnea, panic attack, breathing, respiration.

INTRODUCTION

Approximately 1.7% of all adults in the United States present with panic disorder (PD) in any given year. This phenomenon is twice as common in women and most often appears before 24 years of age.[1] PD is characterized by recurrent and unexpected anxiety attacks, without apparent cause, followed by persistent concerns about new episodes, behavioral changes and functional impairments expected to last at least a month. The most striking symptom of this condition is the presence of panic attacks (PA), which are characterized by the sudden appearance of four or more autonomic and respiratory symptoms, reaching peak in approximately ten minutes and then disappearing.[2] Respiratory symptoms are common in patients with PD,[3] particularly shortness of breath and tachypnea.[4]

Some evidence suggests that these patients may have subclinical respiratory abnormalities[5] and other functions related to body homeostasis during rest.[3] One of the most observed respiratory abnormalities is the hyperventilation syndrome,[6] with increased sensitivity to CO2. [7 8] Increased CO_2 sensitivity observed in these patients led to the most well accepted current hypothesis to explain the occurrence of PA, the theory of false suffocation alarm. This theory may suggest a fundamental abnormality in the physiological control mechanisms of respiration in PD patients.[9]

In contrast, the respiratory responses obtained and evaluated during a cardiopulmonary exercise testing (CPET) can be used as diagnostic or prognostic factors in numerous health conditions such as cardiovascular, pulmonary and metabolic diseases.[10 11] In this context, it is interesting to note that there is a lack of data on CPET in PD patients. In fact, preliminary evidence suggests that aerobic fitness may be reduced or maintained in this clinical condition.[12-14] Additionally, the performance of maximal CPET could be particularly hampered by phobic anxiety,

with autonomic manifestations naturally triggered by exercise, similar to those present in a PA.[15] Thus, due to the anticipatory anxiety related to a PA while performing a CPET, it is common to interrupt the test even before reaching a maximal effort.[12 16]

Given the difficulty of obtaining maximal values during CPET in various clinical settings, Ramos et al.[17] suggested the potential clinical utility of interpreting a new submaximal effort variable, the cardiorespiratory optimal point (COP). The COP represents the best relation or integration between cardiovascular and respiratory systems and reflects the best cardiorespiratory interaction point. This submaximal variable is simple to obtain and to identify during an incremental exercise testing, and requires a low-intensity exercise, typically equivalent to the effort of walking (3 to 4 METs) and well below the anaerobic threshold intensity. Given the possibility of investigating a submaximal variable during CPET, the present study analyzed COP behavior of PD patients. It was hypothesized that the respiratory symptoms often reported by PD patients during exercise are not accompanied by cardiorespiratory interaction abnormalities.

METHODS

Sample

Among the 2,338 evaluations conducted in our Exercise Medicine laboratory between January, 2006 and September, 2012, patients were identified who were diagnosed with PD by their doctors, according to the DSM-IV (2), and who met the following inclusion criteria: 1) absence of cardiopulmonary diseases; 2) not under the regular use of medications with primary cardiorespiratory activity; 3) body mass index < 30 kg/m²; 4) normal resting spirometry (FEV1/FVC > 70%);[18] 5) absence of clinical or electrocardiographic changes that characterize myocardial ischemia or significant respiratory limitation during CPET; 6) absence of locomotor limitations that can hinder the implementation of CPET and 7) performance of CPET on a lower limb cycling ergometer. Among the 83 patients identified with PD (3.6% of total patients evaluated), 31 were excluded, nine for having performed CPET on a treadmill, 13 due to obesity, three due to a history and/or sign of coronary artery disease to CPET and six due to abnormal resting spirometry. Among the 52 patients remaining in the study, the average age was 48 ± 13 years (mean ± standard deviation), 36 (70%) were women, 36 (70%) had current clinical PD presentation and 16 (30%) had a history of PD (without recurrence for at least six months).

Control Group

The selection of 52 individuals to compose the control group was conducted from a database of 624 healthy individuals of both sexes and evaluated during the same period. This selection was performed in pairs from numbers assigned to each individual from the database using the site www.randomizer.org. Thus, a control group was obtained with the same number of cases and the same sex and age distribution as the PD group of patients.

Characterization of the Groups and Subgroups

Two groups were defined, consisting of healthy individuals (CG) and patients with a PD diagnosis (PDG). In addition, the PDG patients were divided for some of the subsequent analyses in the subgroups MAX (maximal) and SUBMAX (submaximal) based on whether they effectively concluded a truly maximal CPET.

Evaluation Protocol

Evaluation consisted of obtaining medical history, including specific questions about diagnosis, occurrence of PA events and treatment of PD by their attending physicians and physical examination. Additionally, all prescribed medications for regular use, with or without psychotropic action, were carefully recorded. Anthropometric measurements were then performed and spirometry and 12-lead electrocardiogram obtained at rest, prior to the performance of maximal CPET. The individuals underwent voluntary assessment, typically made at the request of their attending physicians. All individuals read and signed a specific informed consent form, prior to the procedures, formally authorizing the use of data for scientific research and preserving individual anonymity. The consent form and the retrospective data analyses were previously approved by the research ethics committee of the institution, in accordance with the Declaration of Helsinki and local regulations.

Spirometry at Rest

At least three maneuvers were performed to determine the flow-volume curve using a pneumotachograph (SP-1 Spirometer, Schiller, Switzerland), periodically calibrated according to the recommendations of the American Thoracic Society and European Respiratory Society.[19] Maximal voluntary ventilation was expected from

the results of the forced expiratory volume in one second (FEV1), using the equation (FEV1 x 40).[20]

Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET)

All subjects underwent a maximal CPET using a lower limb cycling ergometer (Cateye EC-1600, Cateye, Japan or Inbrasport CG-04, Inbrasport, Brazil), following an individualized ramp protocol aimed to last between eight and 12 minutes. The load, in watts, was increased continuously and gradually, in order to bring the individual to exhaustion. This was represented by the inability to continue to pedal at least 60 revolutions per minute. The individuals were strongly encouraged by verbal stimuli to reach their true maximal during CPET.[21] The maximal nature of the CPET was defined by the physician who supervised the procedure and supported by physiological indicators, such as the occurrence of anaerobic threshold (AT), determined from the graphical inspection of the VE and VO2 data, the point at which there was a break in the linearity of VE, while the VO2 continued to increase linearly with the workload;[22] a respiratory quotient greater than 1.05 and U pattern of the ventilatory equivalent curves - and perceptive - score of 10 on the 0-10 Borg scale. The CPETs of patients who did not simultaneously achieve all of these criteria were considered submaximal.[23 24] Throughout the CPET, the blood pressure and the arterial oxygen saturation were monitored and the electrocardiogram recorded in a single lead, CC5 or CM5, from which the heart rate (HR) was measured (Ergo Elite PC version 3.2.1.5 or 3.3.6.2, Micromed, Brazil).

Expired Gases Analyses

During CPET, expired gases were collected using a pneumotachograph Prevent (MedGraphics, USA) coupled to a mouthpiece, with concomitant nasal occlusion, and quantified using a metabolic analyzer VO2000 (MedGraphics, United

States). These devices were periodically calibrated at 2-L and gases of known concentrations. The metabolic analyzer enabled the quantification of pulmonary ventilation and partial fractions of oxygen and carbon dioxide, analyzed and expressed every 10 s. These results were recalculated and expressed as mean values for each minute of CPET.

Cardiorespiratory Optimal Point (COP)

COP, a dimensionless variable, is defined as the lowest ventilation that is used for the consumption of one liter of oxygen, that is, the identification of the smallest value of the ratio between the data obtained minute-by-minute of ventilation (VE) and oxygen uptake (VO2) during an incremental and maximal CPET. The COP represents the cardiorespiratory optimal point during physical exercise. The interpretation of the results from COP is quite simple, objective, and independent from the assessor's judgment. The expected results of this variable for a wide age range among men and women have been published in 2012.[17]

Statistical Analyses

Normality (Kolmogorov-Smirnov) and homoscedasticity of the distribution of the results of several variables were tested, in order to determine parametric or non-parametric statistics. To describe the sample, the central tendency and data variability were expressed as mean ± standard deviation (minimal and maximal), while for statistical inference, the results were presented as mean ± standard error of the mean. The comparisons between two groups or subgroups was made using a Student’s t-test for independent samples, except for the comparison between COP of the MAX and SUBMAX subgroups, for which the Mann-Whitney test was used. All tests were analyzed using Prism software version 6 (GraphPad, USA), considering a probability level of 5%.

RESULTS

The most relevant demographic characteristics, as well as the main results of resting spirometry and CPET, as a function of group/subgroup, are shown in Table 1.

Table 1: Characteristics and main results for spirometry and CPET in the groups and subgroups.

Variables	Control	Panic Disorder		
Characteristics	All (n=52)	All (n=52)	Maximal (n=41)	Submaximal (n=11)
Sex (Female / Male)	31 / 21	31 / 21	20/21	11/0
Age (years)	47,7±13,2 (19 - 75)	48,5±13,4 (17 - 78)	47,5±13,6 (17 - 74)	52,5±12,0 (34 - 78)
BMI (kg/m²)	24,2±2,7 (18,5 - 29,5)	24,3±3,1 (19,2 - 30,0)	24,1±3,1 (19,2-30,0)	25,1-3,1 (19,8-29,2)
HR at rest (bpm)	66,2±12,8 (48 - 96)	66,8±11,0 (43 - 96)	66,8±11,3 (43-96)	66,8±10,1 (50-88)
Spirometry				
FEV1/FVC (%)	82,4±5,1 (73,6 - 93,3)	81,5±5,2 (70,0 - 95,5)	82,2±5,3 (70,0 - 95,5)	79,0±3,7 (70,1-83,2)
CPET				
Total Time (min)	10,6±2,3 (6 - 15)	9,5±2,4 (3,4 - 14,0)	10,3±1,8 (7,0 – 14,0)	6,7±1,8 (3,4 - 9,5)
Maximum HR (bpm)	172,6±14,8 (143 – 200)	164,7±20,0 (111 – 197)	168,0±17,3 (120 – 197)	149,0±22,5 (111 – 180)
Maximum predict VO2 (%)	104,4±32,3 (57,1 – 207,6)	87,6±27,4 (43,4 – 176,1)	94,0±27,1 (49,9 – 176,1)	63,9±11,3 (43,4 – 87,6)
Maximum VO2 (mL.(kg.min)-1)	32,9±11,3 (14,3 - 58,5)	27,2±9,8 (12,3 - 63,0)	29,6±9,4 (12,5 - 63,0)	18,1±3,5 (12,3 - 22,6)
VO2 AT (mL.(kg.min)-1)	23,0±8,6 (9,1 - 45,5)	19,2±6,6 (5,4 – 48,0)	20,5±6,7 (5,4 - 48,0)	14,5±2,9 (7,5 - 18,0)
Maximum VE (L.min^{-1})	81,9±31,7 (34,9 - 160,2)	61,1±27,3 (21,1 - 139,0)	68,1±25,7 (23 - 139)	35,0±14,4 (21,1 - 61,4)
Maximal voluntary ventilation (VEF1x40) (L.min^{-1})	117,6±30,2 (62,4 – 184,4)	109,1±27,1 (48,4 – 168,8)	115,6±25,0 (60,0 – 168,8)	84,7±20,1 (48,8 – 114,4)
COP (VE/VO2 min)	23,4±4,7 (16,0 - 34,8)	21,6±3,4 (14,6 - 30,0)	22,0±3,2 (15,8 - 30,0)	21,6±4,3 (14,6 - 29,8)

BMI: Body mass index; HR: Heart Rate; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; VO2: oxygen uptake; AT: Anaerobic Threshold; COP: cardiorespiratory optimal point.

When evaluating COP results, it was observed that there were no differences between PD patients and healthy subjects (21.9 ± 0.47 vs. 23.4 ± 0.65; p = 0.067)

nor between PD patients divided between maximal and submaximal CPET (22.0 ± 0.50 vs. 21.6 ± 1.31; p = 0.736) (Figure 1). In contrast, VO2 max (mL.(kg.min)-1) of PDG patients was lower than in the control subjects (27.2 ± 1.35 vs. 32.9 ± 1.57; p<0.001) and the mean values of max HR (bpm) were higher for CG than for PDG (173 ± 2.04 vs. 164 ± 2.76; p = 0.013) (Figure 1).

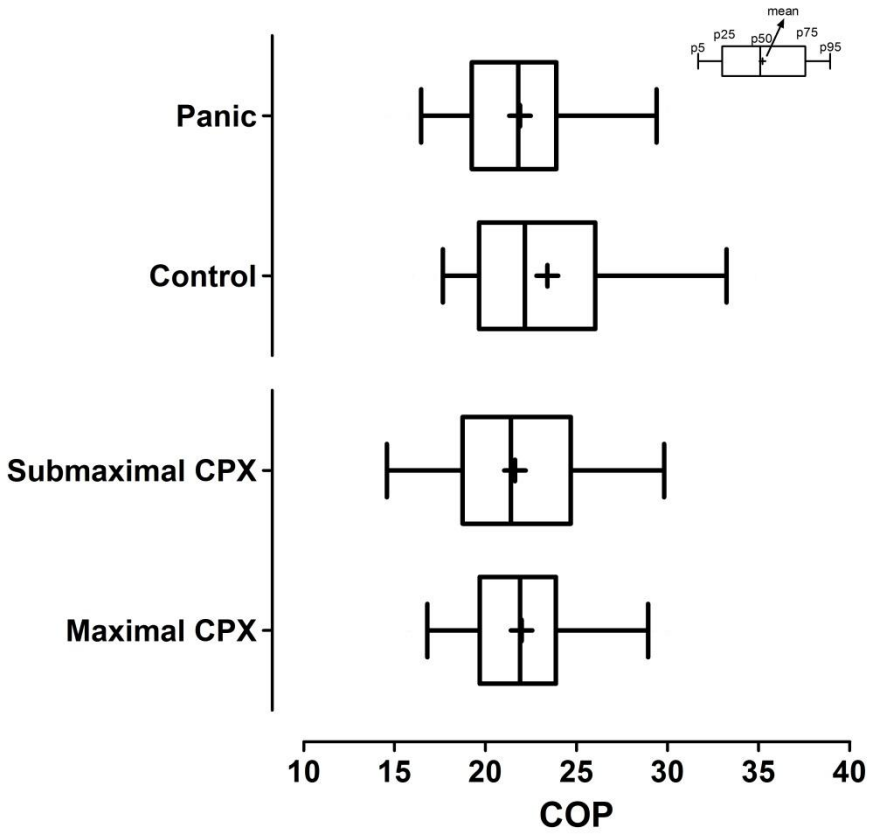

Figure 1: Comparison of COP for the control and PD groups and for the subgroups MAX and SUBMAX of patients with PD. * p<0.05.

In contrast, when comparing CG and PD patients of the MAX group, that is, who had performed a maximal CPET, there were no differences in VO2 max (32.9 ± 1.57 vs. 29.6 ± 1.48 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$; p = 0.135) and in HR max (173 ± 2.04 vs. 168 ± 2.70 bpm; p = 0.168) .

When analyzing the COP results, it was observed in Figure 2 that with the exception of a single patient (normality threshold value), all other 51 PD patients (98% of the total) had results that fell within the margin of two standard errors from the expected COP value, based on age and sex, according to the regression equation reported by Ramos et al. (31).

It is noteworthy that none of the PD patients showed abnormal hemodynamic - blood pressure and heart rate - or respiratory responses, including the levels of arterial oxygen saturation, to physical exercise. Objectively, there were no indications of ventilatory limitation during CPET, considering that the final values of pulmonary ventilation were much lower than the FEV1 x 40,[20] as shown in Table 1. Although discrete ECG changes were observed, such as a rapid up slopping pattern of ST segment with less than 1 mm depression at 80ms of J point, which was a relatively common finding in these patients, it should be emphasized that there were no complaints of dyspnea or typical stress-induced precordial pain during or immediately following CPET by any of the PD patients in the study.

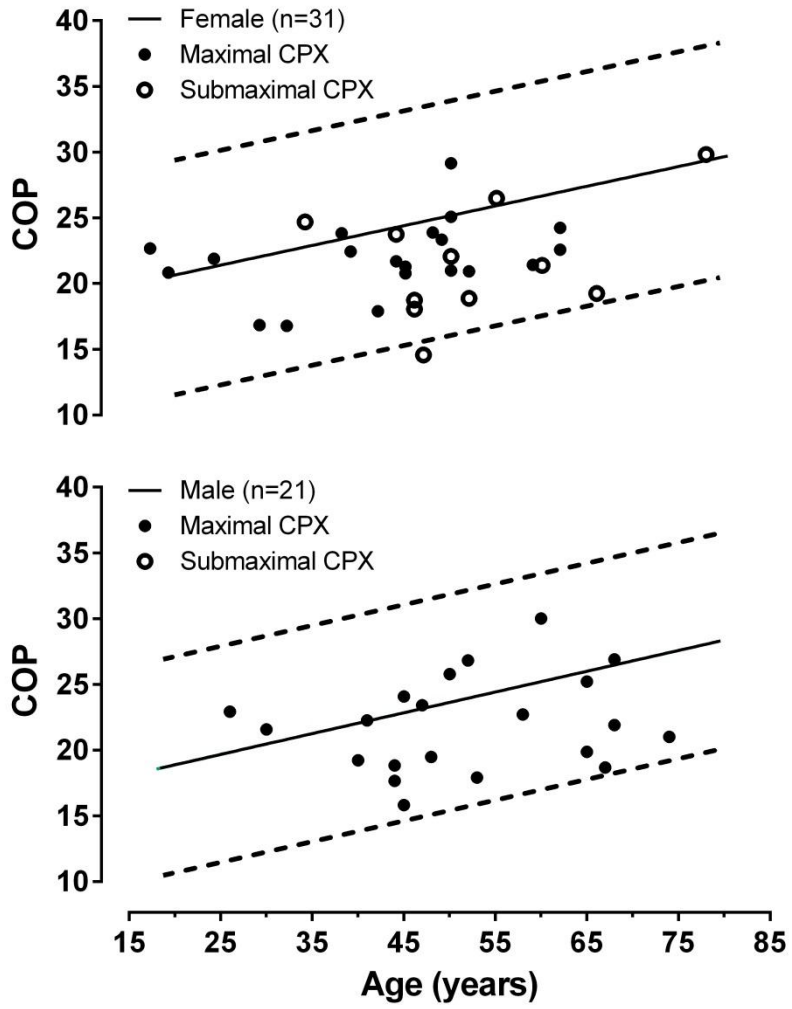

Figure 2: COP results for PD patients and maximal and submaximal CPET compared with the predicted values regression equation as a function of age and sex.

DISCUSSION

Considering the initial sample of 2,338 adults, the prevalence of 3.6% PD individuals, mostly female, tends to be slightly higher than the values reported for other populations.[1] This is consistent with the fact that the laboratory is a reference center for referral of such patients. The present study has several important findings. First, this study has a sample size considerably larger than other previous studies[12 13 25 26] in which the response of PD patients to physical exercise and the analysis of the COP variable, obtained in submaximal effort, during clinical interpretation of the CPET results in PD patients. Additionally, the results from the PD patients could be compared with those obtained in healthy subjects with the same age and sex distribution, drawn randomly from a database of the same laboratory and consisting of 624 individuals.

Consistent with the few existing studies of maximal exercise testing in PD patients,[12 14 27] the data from the present study confirm that CPET is safe in these patients and that the induction of PA using the same procedure is very rare (no cases in the present study), occurring in less than 0.5% of cases, when all cases are combined.[12 27] Several studies have investigated respiratory symptoms in PD patients[3 4 28 29] and found that, during PA, respiratory complaints are common, such as dyspnea and tachypnea. Some specific respiratory tests aimed at inducing PA have been used, demonstrating that respiratory maneuvers, such as hyperventilation[30], carbon dioxide inhalation[31] and voluntary apnea,[32] may increase anxiety in PD patients and thereby trigger a PA. In this regard, several studies have been conducted in order to better understand the relationship between respiration and PA. In a recent review, Freire et al.[4] suggested that during hyperventilation, there is hypocapnia and vasoconstriction, with decreased cerebral

blood flow, which favors the triggering of a PA. However, antagonistically, this same revision[4] suggested that the stimulation of chemoreceptors resulting from hypercapnia caused by CO_2 inhalation, there is a hyperpneia that activates an abnormally sensitive fear network in the brain stem, which can also induce PA.[4]

Physical exercise triggers physiological responses aimed to preserve homeostasis. In the respiratory system, there is increased ventilation mediated by the combination of hypercapnia, hypoxia, metabolic acidosis and afferent stimulation of the joints and muscles,[33 34] where both the hyperventilation as well as the increased $PACO_2$ are mechanisms that may be directly involved in the PA. Thus, it is possible that clinical characteristics of PD patients hinder the achievement of maximal CPET variables. In contrast, studies from other authors subjecting PD patients to an exercise test showed that these patients may present with low final HR and aerobic fitness values, and that this occurs, probably, by the difficulty in obtaining a truly maximal test.[13]

PD patients commonly exhibit greater sensitivity to autonomic symptoms, which, in many cases, are responsible for the phobic avoidance of situations that potentially trigger PA, such as intense exercise.[26 35] Since pre-exercise anxiety can lead to a PA, and some patients may require discontinuation of the exercise before reaching maximal effort, the determination of the aerobic condition of a PD patient can be difficult. This issue can be further complicated when expired gases are collected in a maximal CPET. In fact, it has been previously reported by Antony et al.[36] that breathing using a mouthpiece with occluded nose and the perception of increased heart rate can contribute to the sensation of discomfort, dyspnea, asphyxia and suffocation sensations in PD patients. In the present study, approximately 20% of patients were unwilling to continue the CPET before the true maximal level was

achieved. It is difficult to speculate to what extent the use of the mouthpiece and nasal occlusion contributed to this result, nevertheless, a significant percentage of PD patients did not tolerate a maximal CPET and therefore, clinical analyses and interpretations based on the final values obtained can be misleading.

Premature interruption of CPET shortly before achieving maximal exhaustion did not affect COP determination, since this tends to occur at about 44% of VO2 max, that is, well before the anaerobic threshold and a truly maximal effort (31). This is corroborated by the fact that PD patients did not have different COP results compared to the control group, and there was no difference in COP when comparing between subgroups (Figure 1).

When investigating COP behavior of PD patients in the scatter diagram (Figure 2) using a regression equation,[17] our results show that the COP was, in 98% of cases, within the limits of error of the estimate for healthy individuals. Therefore, it was observed that, from the point of view of cardiorespiratory integration, reflecting at least partially the quality of ventilation-perfusion ratio during exercise, PD patients exhibit no limitations and behave similarly to healthy individuals. Our data are in agreement with those of Caldirola et al.[12] (8) who also observed that despite a high level of anxiety at rest of PD patients and a lower VO2 followed by a higher average HR during the exercise, the response of the ventilation variables in the exercise performed on a treadmill up to 65% of predicted maximal HR in the PD group did not differ from the control group.

In contrast, as already noted by other authors,[12 13 25] VO2 max tends to be lower in the group of PD patients than in healthy, age and sex-matched individuals. Nevertheless, when healthy individuals are compared with the subgroup of PD patients who achieved maximal CPET, these differences disappear. This lower

aerobic condition that seems to be present in a significant portion of PD patients may be associated with the avoidance of potentially anxiogenic activities typically observed in these patients, leading to a reduction in the amount of physical exercise and avoidance of outside activities that could somehow improve their cardiorespiratory fitness.[12] In contrast, it should be noted that exercise improves this condition, leading to levels similar to that of healthy subjects.[13] Another clinically relevant point is that in the SUBMAX subgroup, all the patients were female. The literature provides robust evidence of the existence of sex differences in regards to the vulnerability and the psychopathology of panic.[37-39]. A few hypotheses have been suggested in recent decades to explain the etiology of these sex-related differences in the presentation of PD, including the progesterone receptor polymorphism,[37] a lesser sensitivity of beta-adrenergic receptors[39] and distinct processes of fear conditioning.[38]

In clinical terms, a greater sensitivity to anxiety in women makes them respond with greater anxiety to the perception of autonomic symptoms similar to those experienced during a PA. The increased sensitivity to the symptoms potentiates the panicogenic effects of patients[15] and was previously associated with avoidance to exercise in PD patients.[12 35] It is possible that this phenomenon has contributed so that, in the CPET performed in the present study, women stopped early due to the discomfort and anxiety produced by the occurrence of autonomic symptoms caused by exercise.

Despite all of the methodological steps adopted, the present study has some limitations, such as the continued regular use of psychotropic drugs by the patients. In contrast, the maintenance of the prescribed medication tends to increase the external validity of the results reported in the present study. Another potential

limitation is the lack of differentiation of the clinical condition of PD, due to the presence of a PA crisis within the last six months.

CONCLUSÃO

In conclusion, PD patients who achieved maximal CPET, HR and aerobic condition values did not differ from those found in healthy subjects; however, for some PD patients, compatible with their phobic condition, a maximal CPET is not feasible to obtain. The present study examined a submaximal variable reflecting cardiorespiratory interaction - COP- during a CPET and found that although PD patients often report exercise-induced, cardiorespiratory symptoms in their medical history, COP data indicates indeed that there is no evidence of impairment in cardiorespiratory interaction during submaximal effort. It should be concluded that the CPET is safe and is indicated for the assessment of cardiorespiratory symptoms of PD patients even for those whose maximal effort is not achieved, COP behavior obtained at submaximal levels and relatively low effort intensity allows the inference of clinically relevant information.

Acknowledgments

The present study had partial financial support from the following funding agencies CNPq - Brazil, INCT-TM - Brazil and FAPERJ - Rio de Janeiro, Brazil.

The results of the present study do not constitute endorsement by ACSM.

Conflit of interest - No other relationships/conditions/circumstances that present potential conflict of interest.

Support/Grant

The present study had partial financial support from the following funding agencies CNPq - Brazil, INCT-TM - Brazil and FAPERJ - Rio de Janeiro, Brazil.

REFERENCES

1. NIMH. Facts About Panic Disorder. Secondary Facts About Panic Disorder 02/17/20061999.http://web.archive.org/web/20060907014356/http://www.nimh.nih.gov/publicat/panicfacts.cfm.

2. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4 th ed. Washington, DC: APA, 2000.

3. Sardinha A, Freire RC, Zin WA, et al. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications. J Bras Pneumol 2009;35(7):698-708

4. Freire RC, Nardi AE. Panic disorder and the respiratory system: clinical subtype and challenge tests. Rev Bras Psiquiatr 2012;34 Suppl 1:S32-41

5. Perna G, Marconi C, Battaglia M, et al. Subclinical impairment of lung airways in patients with panic disorder. Biol Psychiatry 1994;36(9):601-5

6. Nardi AE, Lopes FL, Valenca AM, et al. Psychopathological description of hyperventilation-induced panic attacks: a comparison with spontaneous panic attacks. Psychopathology 2004;37(1):29-35

7. Freire RC, Lopes FL, Valenca AM, et al. Panic disorder respiratory subtype: a comparison between responses to hyperventilation and CO2 challenge tests. Psychiatry Res 2008;157(1-3):307-10

8. Nardi AE, Valenca AM, Lopes FL, et al. Psychopathological profile of 35% CO2 challenge test-induced panic attacks: a comparison with spontaneous panic attacks. Compr Psychiatry 2006;47(3):209-14

9. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1993;50(4):306-17

10. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico Arq Bras Cardiol 2010;95((5supl.1)):1-26

11. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346(11):793-801

12. Caldirola D, Namia C, Micieli W, et al. Cardiorespiratory response to physical exercise and psychological variables in panic disorder. Rev Bras Psiquiatr 2011;33(4):385-9

13. Meyer T, Broocks A, Bandelow B, et al. Endurance training in panic patients: spiroergometric and clinical effects. Int J Sports Med 1998;19(7):496-502

14. Taylor CB, King R, Ehlers A, et al. Treadmill exercise test and ambulatory measures in panic attacks. Am J Cardiol 1987;60(18):48J-52J

15. Telch MJ, Harrington PJ, Smits JA, et al. Unexpected arousal, anxiety sensitivity, and their interaction on CO(2)-induced panic: further evidence for the context-sensitivity vulnerability model. J Anxiety Disord 2011;25(5):645-53

16. Sardinha AA, C G S; Nardi, A E. Interval aerobic training as a tool in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. J Bras Psiquiatr 2011;60(3):227-30

17. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. Arq Bras Cardiol 2012;99(5):988-96

18. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, et al. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. Respir Res 2007;8:89

19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26(2):319-38

20. Campbell SC. A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation. J Occup Med 1982;24(7):531-3

21. Araujo CG, Pinto VL. Maximal heart rate in exercise tests on treadmill and in a cycloergometer of lower limbs. Arq Bras Cardiol 2005;85(1):45-50

22. Araújo CG. Respostas cardiorespiratórias a um exercicio submáximo prolongado. Arq Bras Cardiol 1983;41(1):37-45

23. Ramos PS, Araujo CG. Normotensive individuals with exaggerated exercise blood pressure response have increased cardiac vagal tone. Arq Bras Cardiol 2010;95(1):85-90

24. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, et al. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. Chest 2005;127(1):318-27

25. Broocks A, Meyer TF, Bandelow B, et al. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. Neuropsychobiology 1997;36(4):182-7

26. Sardinha A, Araujo CG, Soares-Filho GL, et al. Anxiety, panic disorder and coronary artery disease: issues concerning physical exercise and cognitive behavioral therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9(2):165-75

27. Martinsen EW, Raglin JS, Hoffart A, et al. Tolerance to intensive exercise and high levels of lactate in panic disorder. J Anxiety Disord 1998;12(4):333-42

28. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. Respir Physiol Neurobiol 2009;167(1):133-43

29. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, et al. Panic disorder and hyperventilation. Arq Neuropsiquiatr 1999;57(4):932-6

30. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, et al. Hyperventilation challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. Psychiatry Res 2001;105(1-2):57-65

31. Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: differential responses to CO2 challenge. Am J Psychiatry 1999;156(5):739-44

32. Nardi AE, Nascimento I, Valenca AM, et al. Panic disorder in a breath-holding challenge test: a simple tool for a better diagnosis. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3B):718-22

33. Bye PT, Farkas GA, Roussos C. Respiratory factors limiting exercise. Annu Rev Physiol 1983;45:439-51

34. Whipp BJ, Ward SA. Determinants and control of breathing during muscular exercise. Br J Sports Med 1998;32(3):199-211

35. Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, et al. Reducing anxiety sensitivity with exercise. Depress Anxiety 2008;25(8):689-99

36. Antony MM, Ledley DR, Liss A, et al. Responses to symptom induction exercises in panic disorder. Behav Res Ther 2006;44(1):85-98

37. Ho HP, Westberg L, Annerbrink K, et al. Association between a functional polymorphism in the progesterone receptor gene and panic disorder in women. Psychoneuroendocrinology 2004;29(9):1138-41

38. Kelly MM, Forsyth JP. Sex differences in response to an observational fear conditioning procedure. Behav Ther 2007;38(4):340-9

39. Kim YR, Min SK, Yu BH. Differences in beta-adrenergic receptor sensitivity between women and men with panic disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14(6):515-20

4 ARTIGO 4 - PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO: VALOR PROGNÓSTICO NA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS

PONTO ÓTIMO CARDIORRESPIRATÓRIO: VALOR PROGNÓSTICO NA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS

Plínio Santos Ramos
Claudio Gil Soares de Araújo

RESUMO

Introdução: Ponto ótimo cardiorrespiratório (POC) representa o menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio obtido em um dado minuto durante a realização de um exercício incremental, sendo de fácil determinação e reprodutível.

Objetivo: investigar o valor prognóstico do POC na mortalidade por todas as causas.

Métodos: Coorte retrospectiva onde foram avaliados 3331 adultos com idade entre 40 e 85 anos (66% homens) submetidos a um teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE). Dos valores de ventilação e consumo de oxigênio obtidos minuto a minuto foi identificado o POC, isso é, o menor equivalente ventilatório de oxigênio. Posteriormente foram estabelecidos os seguintes pontos de corte (POC: < 22, 22 a 30 e > 30) para a analise de sobrevida.

Resultados: A mediana do follow-up foi de 6,4 anos com 7,1% de óbitos. Valores mais altos de POC foram associados com maior mortalidade (p>0,001), e a regressão de Cox demonstrou que para POC > 30 o RR foi de 6,86 (IC95%=3,69 a 12,75; p<0,001) comparado ao grupo com POC < 22. Já na análise multivariada, ajustada por sexo, idade, IMC e VEF1/CVF, o valor preditivo permaneceu significativo tanto para POC > 30 (RR ajustado=3,72; IC95%=1,98 a 6,98; p<0,001), como para POC entre 22 e 30 (RR ajustado=2,15; IC95%=1,15 a 4,03; p<0,001).

Conclusão: POC apresentou valor preditivo independente para a determinação de mortalidade por todas as causas em indivíduos de 40 a 85 anos, mesmo quando a análise foi ajustada por possíveis variáveis intervenientes.

Palavras-Chave: teste cardiopulmonar de exercício; prognóstico; equivalente ventilatório.

INTRODUÇÃO

Durante a realização do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é feita a análise de gases expirados permitindo obter resultados de variáveis ventilatórias úteis para o diagnóstico clínico e para estabelecer o prognóstico de doenças relacionadas ao sistema cardiorrespiratório[1-4]. Evidências previamente publicadas já demostraram a implicação prognóstica de diversas variáveis analisadas no TCPE, tais como a frequência cardíaca[5-7], o consumo máximo de oxigênio[8], o pulso de oxigênio[9], o limiar anaeróbico[10] e as variações com a intensidade do exercício das curvas dos equivalentes ventilatórios de oxigênio (OUES)[11,12] e gás carbônico (VE/VCO2 slope)[11,13,14].

Por outro lado, também é bem descrito na literatura que a determinação destas variáveis apresentam algumas possíveis limitações[15-17], incluindo formas distintas de cálculo ou identificação[16] e a necessidade e um TCPE máximo para a obtenção da maioria dessas[1]. Em 2012, , Ramos et al.[18] publicaram descreveram o comportamento e apresentaram valores normativos de uma variável submáxima obtida durante a realização do TCPE, o Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC).

O POC representa o menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio obtido em um dado minuto durante a realização de um exercício incremental. Mais especificamente, esta variável representa o ponto de melhor integração entre o sistema cardiorrespiratório, ou seja, o momento em que há a menor ventilação necessária para extrair um litro de oxigênio[18]. Considerando que o POC é avaliador independente e obtida em níveis submáximos de exercício, não estaria sujeito as limitações anteriormente mencionadas. Mais recentemente, esses mesmos autores relataram que a estabilidade das medidas do POC em TCPEs sucessivos era similar ou maior do que a dos outras medidas ventilatórias habitualmente obtidas nesse

procedimento[19]. Portanto, por ser uma variável submáxima, de fácil obtenção durante a realização do TCPE e com boa estabilidade, parece oportuno investigar agora o valor prognóstico do POC na mortalidade por todas as causas.

MÉTODOS

Esta coorte retrospectiva foi obtida a partir da analise de todas as 5643 avaliações médico-funcionais realizadas entre janeiro de 1996 e setembro de 2013 em uma única clínica privada de Medicina do Exercício, onde foram selecionados os indivíduos com idade entre 40 e 85 anos (n=4485). Em seguida foram excluídos do estudo, todos os indivíduos que não realizaram um teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCPE) em cicloergômetro de membros inferiores e aqueles que apresentavam alguma limitação locomotora capaz de afetar o seu desempenho. Desta forma, a amostra final foi constituída por 3331 indivíduos 2220 (66,6%) homens, que foram acompanhados desde a data de sua avaliação inicial até a data do óbito ou até o dia 30 de setembro de 2013.

Os dados sobre mortalidade por todas as causas utilizados no presente estudo foram obtidos do registro oficial de óbitos da Secretaria de Saúde do estado do Rio de Janeiro. Os indivíduos submeteram-se voluntariamente a avaliação, tipicamente feita a pedido dos seus respectivos médicos assistentes. Todos os indivíduos leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido específico, antes da realização dos procedimentos, formalmente autorizando o uso dos dados em pesquisas científicas, preservado o anonimato individual. O termo de consentimento e a análise retrospectiva dos dados foram previamente aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, de acordo com a declaração de Helsinki e com a legislação local.

Protocolo de Avaliação

A avaliação consistiu de uma anamnese detalhada e dirigida, incluindo perguntas específicas sobre doenças diagnosticadas, medicações prescritas e de uso regular, e um exame físico antes da realização do TCPE máximo.

Espirometria de Repouso

Foram realizadas pelo menos três manobras para a determinação da curva de fluxo-volume utilizando um pneumotacógrafo (Spirometer SP-1, Schiller, Suíça), periodicamente calibrado seguindo as recomendações das *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*[20], sendo utilizadas para as analises os resultados referentes à capacidade vital forçada (CVF) o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a razão VEF1/CVF.

Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo (TCPE)

Todos os indivíduos foram submetidos a um TCPE máximo em cicloergômetro de membros inferiores (Cateye EC-1600, Cateye, Japão ou Inbrasport CG-04, Inbrasport, Brasil), seguindo um protocolo de rampa individualizado a partir das informações obtidas na anamnese quanto ao padrão regular atual de exercício físico e esporte, objetivando uma duração entre oito e 12 minutos. Partindo de uma carga inicial entre 25 a 50 watts, a carga era continuamente incrementada – razão de incremento entre 4 e 22 watts/min - até que fosse alcançada à exaustão, representada pela incapacidade de continuar a pedalar a pelo menos 60 rotações por minuto. Os indivíduos foram fortemente encorajados através de estímulos verbais a atingir o seu máximo verdadeiro durante o TCPE. A natureza máxima do TCPE foi definida pelo médico que supervisionou o procedimento e corroborada por indicadores fisiológicos – ocorrência do limiar anaeróbico (LA), determinado a partir da inspeção gráfica dos dados de VE e VO2,

pelo ponto em que houve uma quebra na linearidade da VE, enquanto o VO2 continuava a aumentar linearmente com a carga de trabalho, uma taxa de troca gasosa superior a 1,05 e padrão em U das curvas dos equivalentes ventilatórios – e perceptivos – escore de 10 na escala de 0-10 de Borg, Os TCPEs dos pacientes que não alcançaram simultaneamente todos esses critérios foram considerados como submáximos e desconsiderados para o presente estudo. Durante todo o TCPE foi monitorada a pressão arterial e a saturação arterial de oxigênio e registrado o eletrocardiograma em uma única derivação, CC5 ou CM5, de onde foi medida a frequência cardíaca (FC) (Ergo Elite PC versão 3.2.1.5 ou 3.3.6.2, Micromed, Brasil)[21].

Análise dos Gases Expirados

Durante o TCPE, os gases expirados foram coletados por um pneumotacógrafo Prevent (MedGraphics, Estados Unidos) acoplado a uma peça bucal, com concomitante oclusão nasal, e quantificados por um analisador metabólico VO2000 (MedGraphics, Estados Unidos). Esses equipamentos foram periodicamente calibrados por uma seringa de 2-L e por gases de concentração conhecida. O analisador metabólico possibilitou a quantificação da ventilação pulmonar e das frações parciais de oxigênio e de gás carbônico, analisadas e expressas a cada 10 s. Esses resultados eram recalculados e expressados como valores médios para cada minuto do TCPE.

Ponto ótimo cardiorrespiratório

O POC é definido como o menor valor da razão entre a ventilação em L/min (VE) e o consumo de oxigênio em L/min (VO2), portanto uma variável adimensional, durante um dado minuto do TCPE incremental e máximo. Corresponde assim a menor quantidade de ar inspirado para que seja consumido um litro de oxigênio. O POC representa a integração ótima cardiorrespiratória durante um exercício, sendo que quanto menor o valor para essa variável melhor a eficiência do indivíduo ao extrair O_2 durante a realização de um exercício com carga incremental. A identificação do resultado do POC é bastante simples e objetiva, sendo obtida à partir da tabela de dados expressos para cada minuto durante o TCPE e, assim, independe de decisão do avaliador. Os resultados do POC para uma ampla faixa etária em homens e mulheres foram publicados em 2012[18].

Análise estatística

Para a analise dos dados os grupos foram separados de acordo com o POC obtido durante o TCPE. Inicialmente utilizamos o teste de *log-rank* para a determinação do melhor ponto de corte; em seguida, os dados foram divididos em quartil e posteriormente foram unidos o segundo e terceiro quartis, já que houve uma sobreposição entre as curvas de sobrevida dos mesmos. Após a determinação dos pontos de corte, estes sofreram pequenos ajustes para uma melhor aplicação clínica, definindo portanto três faixas ou grupos baseados nos seguintes valores de POC: < 22, 22 a 30 e > 30.

Os valores do POC foram relacionados à mortalidade por todas as causas através da análise uni e multivariada da regressão de Cox. A medida de associação utilizada foi a razão de riscos proporcionais de Cox (risco relativo = RR), sendo também computadas as sobrevidas médias e obtidas as respectivas curvas pelo

método de Kaplan-Meier. Na análise multivariada segundo o modelo de Cox, as variáveis ajustadas foram idade, sexo, índice de massa corporal e VEF1/CVF.

Para as demais comparações entre os três grupos, utilizou-se uma ANOVA simples. Considerou-se 5% como nível de significância e o intervalo de confiança de 95% para todos os resultados. Os cálculos estatísticos foram efetuados nos programas SPSS versão 17 (IBM, Estados Unidos) e no *Prism* versão 5.01 (*GraphPad*, Estados Unidos).

RESULTADOS

A análise descritiva para todos os indivíduos da coorte e para os três grupos analisados são apresentados na tabela 1. A mediana do follow-up foi de 6,4 anos (mínimo e máximo 0,1-17,7 anos) com 7,1% de óbitos durante o acompanhamento

Tabela 1. Descrição e principais resultados do TCPE da amostra estudada.

		Cardiorespiratory Optimal Point			
Rest Variables (mean±SD, 95% CI)	**All (n=3331)**	**< 22 (n=803)**	**22 - 30 (n=1792)**	**> 30 (n=736)**	**p value**
Age (years)	58±11.1 (58 - 59)	54±9.6 (53 - 55)	58.5±10.9 (58 - 59)	64±10.4 (63 - 65)	< 0,001
Weight (kg)	79.0±16.7 (78.4 - 79.6)	79.5±15.7 (78.5 - 80.6)	80.0±17.5 (79.1 - 80.8)	76.2±15.6 (75.1 - 77.3)	< 0,001
Height (cm)	169±9.2 (169 - 169)	171±8.9 (170 - 171)	169±9.2 (169 - 170)	167±9.3 (166 - 167)	< 0,001
BMI (kg/m2)	27.4±4.7 (27.3 - 27.6)	27.1±4.4 (26.8-27.4)	27.7±4.9 (27.5 - 27.9)	27.2±4.4 (26.8 - 27.5)	< 0,001
Rest HR (bpm)	66±11.5 (65 - 66)	62±10.6 (61 - 63)	67±11.4 (66 - 67)	69±11.9 (68 - 70)	0.002
SBP (mmHg)	132±17.7 (132 - 133)	131±15.2 (130 - 132)	133±17.5 (132 - 133)	133±20.4 (131 - 134)	0.056
DBP (mmHg)	77±10.6 (77 -78)	77±10.6 (76 - 78)	78±10.6 (77 -78)	78±11.3 (77 - 78)	0.279
VEF1/CVF (%)	79.1±7.9 (78.8 - 79.4)	80.1±6.3 (79.6 - 80.5)	79.6±7.3 (79.3 - 79.9)	76.8±10.3 (76.0 - 77.5)	< 0,001
CPET Variables (mean±SD, 95% CI)					
Total Time (min)	9.4±2.6 (9.3 - 9.5)	9.4±2.6 (10.4 - 10.7)	9.4±2.5 (9.3 - 9.5)	8.1±2.4 (7.9 - 8.3)	< 0,001
Maximum HR (bpm)	148±26.8 (147 - 149)	159±22.7 (157 - 160)	149±25.8 (147 - 150)	133±26.8 (131 - 135)	< 0,001
Maximum VO2 (mL.(kg.min)$^{-1}$)	23.9±10.1 (23.6 - 24.3)	30.5±10.7 (29.7 - 31.3)	23.6±8.9 (23.2 - 24.0)	17.5±7.1 (17.0 - 18.0)	< 0,001
COP (VE/VO2 min)	26.3±5.9 (26.1 - 26.5)	19.7±1.7 (19.5 - 19.8)	25.7±2.3 (25.6 - 25.9)	34.8±4.6 (34.5 - 35.2)	< 0,001

SD: desvio padrão; CI: intervalo de confiança; kg: kilos; cm: centímetros; BMI: índice de massa coroporal; HR: frequência cardíaca; SBP: Pressão arterial sistólica; DBP: Pressão arterial diastólica; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPET: teste cardiopulmonar de exercício; VO2; consumo máximo de oxigênio; COP: ponto ótimo cardiorrespiratório.

O percentual de óbitos variou entre 1,4 e 17,1, aumentando progressivamente com os valores de POC. A análise de sobrevida pelo teste de *log-rank* (figura 1) indica que a sobrevida diferiu nos três grupos avaliados (qui-quadrado 78,34; p<0.001).

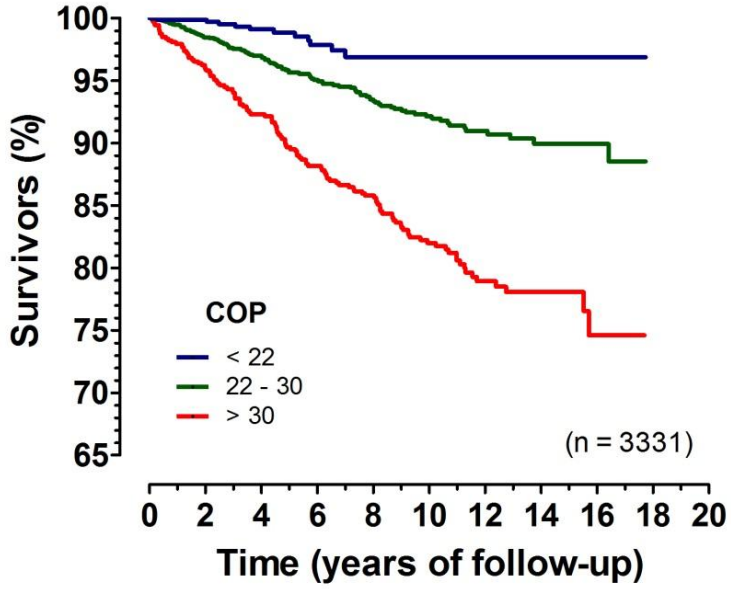

Figura 1. Análise sobrevida de Kaplan-Maier por três faixas de POC em indivíduos com idades entre 40-85 anos.

A regressão univariada de Cox demonstrou que para POC maiores que 30 há um RR de 6,86 (IC95%=3,69 a 12,75; p<0,001). Já na análise multivariada, o RR a associação entre o POC e a mortalidade permaneceu significativa, atestando o valor preditivo independente do POC com valores altos para POC maiores do que 30 (RR ajustado=3,72; IC95%=1,98 a 6,98; p<0,001), como para entre 22 e 30 (RR ajustado=2,15; IC95%=1,15 a 4,03; p<0,001) quando comparados ao grupo referência de POC menor do que 22, (tabela 2).

Tabela 2. Resultados da regressão univariada e multivariada de Cox.

		Cardiorespiratory Optimal Point			
Relative Risk (95% CI)	**All (n=3331)**	**< 22 (n=803)**	**22 - 30 (n=1792)**	**> 30 (n=736)**	**p value**
Model a	-	Ref.	2.80 (1.50 - 5.23)	6.86 (3.69 - 12.75)	-
Model b	-	Ref.	2.15 (1.15 - 4.03)	3.72 (1.98 - 6.98)	-
Follow up (median, range)	6.4 (0.1 - 17.7)	9.6 (0.1 - 17.7)	6.6 (0.1 - 17.7)	4.2 (0.3 - 17.7)	< 0,001
Events (n, %)	237 (7.1)	11 (1.4)	100 (5.6)	126 (17.1)	< 0,001

CI: intervalo de confiança; Model a: regressão univariada; Model b: regressão multivariada. Ref: tercil referência.

Quando os foram comparados por intervalos de faixa etária a cada cinco anos os valores médios de POC para o grupo de indivíduos que foram a óbito com os que permaneceram vivos ao longo de todo o período de seguimento, observou-se

sistematicamente valores mais altos de POC em sete das nove faixas etárias comparadas, com a exceção de 46 a 50 anos e de 81 a 85 anos (p>0,05).

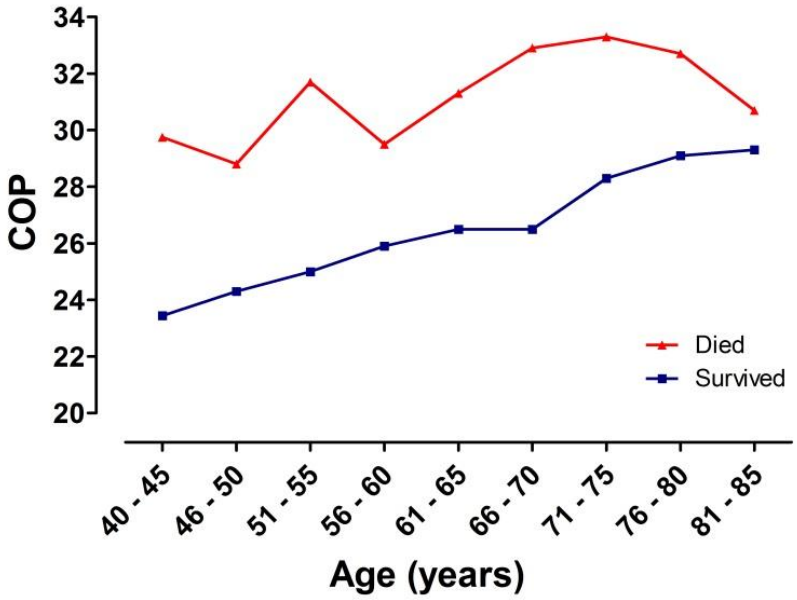

Figura 2. Comparação dos valores médios do ponto ótimo cardiorrespiratório por faixa etária em sobreviventes e falecidos.

DISCUSSÃO

A aplicação prognóstica dos resultados obtidos durante a realização do TCPE tem sido progressivamente incrementada pela inclusão de diversas variáveis ventilatórias e hemodinâmicas[4,5,8,13,22]. Neste sentido o presente estudo contribui de maneira original com o corpo de conhecimento ao verificar o valor prognóstico do POC, uma variável submáxima obtida durante o TCPE, em uma coorte retrospectiva heterogênea, constituída por 3331 indivíduos. O POC apresenta algumas vantagens na sua determinação quando comparado a outras variáveis do TCPE, pois de acordo com a descrição da variável[18], o POC representa o ponto de melhor integração entre o sistema cardiorrespiratório, ou seja, o momento em que há a menor ventilação necessária para extrair um litro de oxigênio durante o exercício incremental. Em adendo, o POC é obtido em níveis submáximos e relativamente baixos do exercício incremental algo entre 30 a 50% do consumo máximo de oxigênio[18] e assim, bem antes do primeiro limiar ventilatório, eliminando a necessidade de um TCPE máximo. Além disso, a determinação do POC é bastante simples e objetiva não dependendo de uma análise ou interpretação do avaliador, já que o valor de POC sua identificação é obtido a partir da identificação do menor valor do VE/VO2 dentre os vários minutos do TCPE. Finalmente, vale ressaltar que se trata de um índice adimensional e assim, simples de expressar e comparar.

Outra informação relevante do POC é que o mesmo apresenta boa reprodutibilidade tardia (ri=0,87)[19], sendo esta reprodutibilidade muito similar à do VO2 máximo, a do VE/VCO2 *slope* e do OUES, outras variáveis ventilatórias do TCPE que tem sido utilizadas para analisar prognóstico. Sendo assim, os nossos resultados mostram que a utilização do POC para investigar o prognóstico em uma coorte retrospectiva se mostrou bastante interessante.

Nossos resultados demonstraram que o POC é um preditor independente de mortalidade por todas causas, tendo os indivíduos com valores de POC maiores que 30 um risco aproximadamente seis vezes maior quando comparado aos indivíduos que apresentam um POC menor que 22. Quando a análise era repetida após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corproal e VEF1/CVF, o risco permanecia significativamente maior. A inclusão de determinadas variáveis no modelo de ajuste é plenamente justificada já que o POC é afetado pelo sexo, sendo que os homens apresentam menores valores para esta variável em uma mesma faixa etária[18] e pela idade, sendo diretamente proporcional à mesma. O ajuste pelo índice de massa corporal tornou-se necessário tendo em vista que a gordura na região abdominal pode afetar a ventilação[23], assim como eventuais anormalidades de VEF1/ CVF, minimizando desta maneira, possíveis influencias das alterações patológicas no sistema respiratório sob a presente análise[24].

Conforme comentado anteriormente, outros índices ventilatórios obtidos durante o TCPE também apresentam expressivos valores prognósticos, incluindo o menor valor do equivalente ventilatório de CO2, menor VE/VCO2[25] e o VE/VCO2 slope[12], principalmente ao avaliar pacientes com insuficiência cardíaca. A determinação do menor VE/VCO2 é tão simples quanto a determinação do POC, entretanto para a determinação do VE/VCO2 slope é necessária a realização de um cálculo mais elaborado. Porém, o aspecto mais relevante que sugere a superioridade do POC ao menor VE/VCO2 e VE/VCO2 slope é que taxa de CO2, um subproduto do metabolismo celular, durante o exercício é mais influenciada pela dieta predominante do indivíduo avaliado do que o VE/VO2, mesmo mantendo constante a carga de trabalho, conforme foi demonstrado elegantemente por Hugson et al.[26] em 1981. Nesse estudo foi observado que uma dieta com baixo teor de

carboidratos contribuiu para uma elevação do VCO2, acarretando maiores valores de VE/VCO2, já que a ventilação e o VO2 permaneceram estáveis independente da dieta adotada.

O valor prognóstico do VO2 máximo obtido durante o TCPE é bem estabelecido na literatura em diversos espectros amostrais, como por exemplo no estudo publicado por Myers et al.,[8] onde indivíduos normais apresentavam um RR de 4,5 quando comparados os quintis extremos e um RR de 4,1 nos indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou com resposta anormal ao TCPE. Não obstante, conforme discutido anteriormente, a obtenção de um teste máximo é, por vezes, um complicado como por exemplo em pacientes com síndrome de pânico ou em fases precoces após eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica, o que não ocorre com o POC, tendo em vista que o mesmo é uma variável submáxima alcançada em um percentual relativamente baixo do VO2 máximo.

Ainda dentro do espectro de variáveis obtidas no TCPE e que são utilizadas como indicadores prognósticos, temos o equivalente ventilatório de oxigênio, principalmente ao analisar o OUES[12,27] descrito Baba et at.[28] em 1996 que é obtido pela curva do equivalente ventilatório de oxigênio no TCPE. O OUES apresentou um RR de 7,1 em uma amostra de pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrando ser um bom indicador prognóstico neste grupo de pacientes[22]; entretanto, em uma amostra mais diversificada, ainda não há pouca informação científica utilizando este indicador e uma recente metanálise verificou que existem apenas três evidências sobre esta variável relacionadas a valor prognóstico[4]. Um ponto relevante a ser abordado sobre o OUES é que sua determinação é realizada a partir de uma regressão linear, algo potencialmente complexo quando se sabe que o equivalente

ventilatório de O2 apresenta um comportamento não-linear durante o exercício. Dessa forma pode ser questionado se o OUES representa adequadamente o comportamento fisiológico do equivalente ventilatório de oxigênio. Em adendo, o OUES pode ser obtido a partir de diversas estratégias ou momentos do TCPE máximo (50%, 75%, 90%, 100%)[29], mas que para saber ao certo qual o percentual da curva será utilizado na análise, a variável torna-se dependente da realização de um teste máximo.

Apesar da facilidade da medida do POC, e de alta reprodutibilidade, e de seu valor prognóstico bem descrito neste estudo, acreditamos que maiores investigações, utilizando outros tipos de ergômetros, protocolos e estratificação amostral podem ser úteis para uma consolidação ainda maior do mérito do POC enquanto indicador prognóstico de mortalidade por todas as causas em indivíduos adultos.

Algumas possíveis limitações podem ser apresentadas para o presente estudo. Nossa amostra foi constituída principalmente por indivíduos caucasianos de elevado nível socioeconômico, logo, é possível que resultados distintos sejam encontrados em outras populações com características distintas das nossas. Outro ponto igualmente importante é que no nosso *design* não foi possível verificar outras características da condição clínica dos pacientes, nem mesmo do nível habitual de exercícios realizados pelos mesmos. Além disso, não foi possível determinar as causas específicas de mortalidade.

CONCLUSÃO

O POC uma variável submáxima e de fácil obtenção durante o TCPE que apresentou valor preditivo independente para a determinação de mortalidade por todas as causas em indivíduos de 40 a 85 anos, mesmo quando a análise foi ajustada por possíveis variáveis intervenientes como a idade, o sexo, o IMC e o VEF1/CVF.

FINANCIAMENTOS

Este estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq (304328/2011-1) e pela FAPERJ (E-26/101.530/2010).

REFERENCIAS

1. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:191-225.

2. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J 2012;33:2917-27.

3. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol 2013;20:442-67.

4. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. Heart Fail Rev 2013;18:79-94.

5. Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol 2012;19:102-8.

6. Adabag AS, Grandits GA, Prineas RJ, Crow RS, Bloomfield HE, Neaton JD. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. Am J Cardiol 2008;101:1437-43.

7. Cheng YJ, Macera CA, Church TS, Blair SN. Heart rate reserve as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in men. Med Sci Sports Exerc 2002;34:1873-8.

8. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793-801.

9. Oliveira RB, Myers J, Araujo CG, Abella J, Mandic S, Froelicher V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:358-64.

10. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. Circulation 2002;106:3079-84.

11. Myers J, Arena R, Dewey F, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. Am Heart J 2008;156:1177-83.

12. Arena R, Myers J, Hsu L, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. J Card Fail 2007;13:462-9.

13. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO2) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2012;93:1802-6.

14. Bard RL, Gillespie BW, Clarke NS, Egan TG, Nicklas JM. Determining the best ventilatory efficiency measure to predict mortality in patients with heart failure. J Heart Lung Transplant 2006;25:589-95.

15. Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO. "Anaerobic threshold": problems of determination and validation. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1983;55:1178-86.

16. Neder JA, Stein R. A simplified strategy for the estimation of the exercise ventilatory thresholds. Med Sci Sports Exerc 2006;38:1007-13.

17. Araujo CG, Pinto VL. [Maximal heart rate in exercise tests on treadmill and in a cycloergometer of lower limbs]. Arq Bras Cardiol 2005;85:45-50.

18. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. Arq Bras Cardiol 2012;99:988-96.

19. Ramos PS, Araújo CGS. Análise da Estabilidade de uma Variável Submáxima em Teste Cardiopulmonar de Exercício: Ponto Ótimo Cardiorrespiratório. Rev Bras Ativ Fis Saúde (aceito para publicação) 2013.

20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.

21. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araujo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. Chest 2005;127:318-27.

22. Toste A, Soares R, Feliciano J, et al. Prognostic value of a new cardiopulmonary exercise testing parameter in chronic heart failure: oxygen uptake efficiency at peak exercise - comparison with oxygen uptake efficiency slope. Rev Port Cardiol 2011;30:781-7.

23. Dreher M, Kabitz HJ, Burgardt V, Walterspacher S, Windisch W. Proportional assist ventilation improves exercise capacity in patients with obesity. Respiration 2010;80:106-11.

24. Pekkarinen E, Vanninen E, Lansimies E, Kokkarinen J, Timonen KL. Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function. Clin Physiol Funct Imaging 2012;32:83-8.

25. Myers J, Arena R, Oliveira RB, et al. The lowest VE/VCO2 ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. J Card Fail 2009;15:756-62.

26. Hughson RL, Kowalchuk JM. Influence of diet on CO2 production and ventilation in constant-load exercise. Respir Physiol 1981;46:149-60.

27. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. Eur Heart J 2006;27:684-90.

28. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between

oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. J Am Coll Cardiol 1996;28:1567-72.

29. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. J Am Coll Cardiol 2000;36:194-201.

5 DISCUSSÃO GERAL

O objetivo principal desta tese foi investigar uma variável submáxima obtida durante o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), o Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC) que é obtido através da razão entre a ventilação (VE) e o consumo de oxigênio (VO2) – equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO2) - obtidos minuto a minuto do TCPE, e em seguida pela seleção do menor valor obtido durante todo o TCPE. Sugerimos também em nossos estudos que o POC possa estar diretamente relacionado com um ponto provavelmente ótimo de integração cardiorrespiratória e metabólica, refletindo uma utilização mais eficiente e, portanto, menos dispendiosa da VE inspirada.

Para responder aos objetivos propostos foram realizados quatro estudos. O primeiro estudo teve por objetivo descrever o comportamento do POC estabelecendo valores de referencia e equações de regressão para a determinação do POC através da idade e do gênero para os sexos masculino e feminino e para uma ampla faixa etária (18 a 78 anos) em indivíduos saudáveis, onde vários critérios deveriam ser concomitantemente preenchidos incluindo, especificamente, nunca ter sido diagnosticado ou tratado para doenças cardiovasculares e/ou respiratórias e não apresentarem obesidade e até mesmo quaisquer alterações musculoesqueléticas capazes de interferirem na realização do TCPE em cicloergômetro de membros inferiores.

No segundo estudo verificamos através da análise retrospectiva de dados a reprodutibilidade tardia do POC em TCPEs realizados em cicloergômetro de membros inferiores em uma amostra criteriosamente selecionada, sendo incluídos no estudo apenas os sujeitos que mantiveram a mesma condição clínica e o uso dos

mesmos medicamentos entre as duas avaliações que foram realizadas e supervisionadas por um único médico.

Com o objetivo de verificar a aplicabilidade clínica do POC, no terceiro estudo analisamos o POC em indivíduos com transtorno de pânico (TP) em uma amostra constituída inicialmente por 83 pacientes com TP, que após a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 52, sendo um tamanho amostral bem relevante tendo em vista as particularidades da doença. Neste estudo uma proposta bastante original e relevante foi adotada para a seleção do grupo controle, onde à partir de um banco de dados com 624 indivíduos saudáveis foram selecionados de maneira randomizada e pareada por idade e sexo 52 indivíduos como grupo controle.

Finalmente no quarto estudo, após verificarmos as características e sua aplicação clínica, testamos o valor prognóstico do POC em uma coorte retrospectiva com 3331 indivíduos avaliados desde 1996, onde foi identificado que uma variável submáxima, estável, de fácil determinação e obtida no início do TCPE. Neste estudo atestamos o valor preditivo independente do POC para mortalidade por todas as causas.

Comportamento do POC em função do sexo e da idade (estudo 1)

No primeiro estudo verificamos que para a determinação do POC não é necessária a realização de um exercício verdadeiramente máximo, tendo em vista que essa variável foi sempre identificada em nível relativamente baixo de intensidade do exercício e bem antes do LA. O POC também apresenta algumas outras vantagens, ao ser comprado com outros índices ventilatórios no TCPE que tendem a expressar a relação entre os sistemas respiratório e cardiovascular. Em 1996 Baba et al.[1] propuseram um índice relacionado a reserva cardiorrespiratória funcional, relativo à uma equação que determina a curva de eficiência do consumo

de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope - OUES*), utilizando o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO2). Esta variável apresenta forte associação com o VO2máx (r=0,94; p<0,001) em pacientes pediátricos e (r=0,78; p<0,001) em paciente adultos, contudo estes autores levam em consideração diversos momentos da curva VE/VO2[2,3] e a ajustaram como se a mesma apresentasse um comportamento linear, fato este que certamente não reflete o comportamento fisiológico desta variável. Ademais o cálculo da equação para a determinação do OUES é matematicamente mais complexo e menos prático do que a identificação de apenas um único valor como é o caso do POC proposto pelo nosso estudo.

Nossos resultados demonstram que o POC apresenta uma associação modesta com o VO2 máximo (-0,47; p<0,001) e uma baixa associação com a VE máxima (-0,14; p<0,001), assim como com o OUES (-0,34; p<0,001) sugerindo, desta forma, ser uma variável que apresenta possível independência e potencial contribuição complementar na interpretação da integração cardiorrespiratória durante o TCPE. Outro aspecto igualmente importante é que o POC ocorre entre aproximadamente 30 e 50% do VO2max, ou seja, em um esforço de intensidade relativamente baixa e bem menos intensa do que o LA, em um TCPE realizado em protocolo individualizado em rampa. Esse fato pode ser bastante relevante quando pensamos em avaliação de pacientes com doença arterial coronariana severa ou até mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Em nossos resultados de indivíduos saudáveis, o POC ocorreu, em média, em 4,1 METs, compatível com o conceito de ponto ótimo cardiorrespiratório, haja vista que a grande maioria das situações de movimentos cotidianas e em atividades físicas, exercícios e esportes, são realizados entre 2 e 6 METs[4], e não em um esforço verdadeiramente máximo.

Com o envelhecimento ocorrem diversas alterações estruturais e fisiológicas como, por exemplo, a redução da força muscular[5], a perda de flexibilidade[6] e a redução do VO2 máximo[7], de forma, que poderíamos esperar que o mesmo viesse a ocorrer com o POC. No caso das variáveis ventilatórias, é sabido que, com o passar dos anos, ocorre também uma redução da força dos músculos respiratórios[8] e de alguns indicadores ventilatórios como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)[9] e a capacidade vital forçada (CVF)[10], observando-se também uma resposta menos eficaz ao aumento do PaCO2 em repouso[11].

Mais especificamente em nosso estudo verificamos que com o aumento da idade ocorre um incremento do valor do POC, fato este que pode ser provavelmente explicado pelas modificações que ocorrem no sistema respiratório[10,12]. Evidencias demonstram uma redução da superfície alveolar, aumento do espaço morto, condições que estão associadas com uma hiperinsuflação pulmonar e uma redução da capacidade de difusão alvéolo-capilar[12,13], além de uma menor VE[11], o que, em conjunto com o enrijecimento dos vasos sanguíneos[14], contribui para uma pior relação ou aumento do V/Q[10,11,13]. Em indivíduos mais jovens, provavelmente, o recrutamento de capilares pulmonares ocorre com maior eficiência, permitindo uma expansão da chamada zona III de West para a região das zonas I e II, mantendo uma relação V/Q mais adequada[15]. Cabe ressaltar que o aumento da ventilação no exercício não esta relacionado apenas com a concentração de CO2, mas também com estímulos aferentes provenientes dos mecanoreceptores[16-18]. Uma evidência desse fato são os dados de Monteiro et al.[18] indicando que há diferenças substanciais na VE e também no VE/VO2, com estímulos aferentes provavelmente distintos, quando o indivíduo anda ou corre para uma mesma velocidade na esteira.

O comportamento do POC parece ser discretamente distinto de acordo com o gênero. Enquanto há um aumento similar do POC com a idade entre homens e mulheres. Com o passar dos anos, pode-se considerar que há uma piora da VE[13] e uma redução no VO2 máximo[7], ou seja, variáveis diretamente envolvidas no calculo do POC, parece, contudo, que a piora na ventilação é menos significativa ou numericamente importante do que a redução do VO2, explicando assim maiores valores do POC em indivíduos com mais idade.

Em relação ao gênero, os valores discretamente mais altos de POC encontrados nas mulheres, provavelmente estão relacionados com o fato de estas apresentarem menores valores de VO2max[19] e de ventilação quando comparadas aos homens, lembrando também, que, tal como acontece com as equações[8,20,21] de predição de variáveis ventilatórias na espirometria de repouso, são levados em consideração dimensões corporais e que em tipicamente as mulheres são menores do que os homens.

Estabilidade do POC (estudo 2)

Neste segundo estudo objetivamos ampliar o corpo de conhecimento no tema, ao verificar a estabilidade ou reprodutibilidade tardia do POC justificando desta forma sua utilização com maior segurança na prática clínica, haja vista que a qualidade e o adequado controle dos métodos e medidas empregadas em situações de pesquisa e na prática clínica são fundamentais, principalmente há intenção de utilizar os resultados encontrados com o objetivo de estimar o prognóstico ou estabelecer o diagnóstico de doenças. O POC, apresentou uma forte estabilidade com r_i = 0,87, em TCPEs realizados em cicloergômetro de membros inferiores nos dois TCPEs adotando um protocolo de rampa individualizado. Consoante com a estabilidade do POC, há então evidências suficientes para indicar a magnitude típica

de variação normal passível de ocorrer entre dois TCPEs consecutivos quando não há modificação relevante da condição clínica. É interessante apontar que mesmo havendo uma discreta melhora no valor do POC do primeiro para o segundo TCPE - 27,1±0,3 vs 26,3±0,3 -, a estabilidade e a associação são bastante fortes. Essa discreta queda (cerca de 3%) no POC e que também foi acompanhada de pequeno aumento no VO_2max, deve ter sido, muito provavelmente, causada pelo incremento no padrão regular de exercício físico e esporte entre a primeira e a segunda avaliação dos indivíduos. Além do POC, outras variáveis investigadas em nosso estudo também apresentaram uma boa estabilidade, cabendo destaque para o VO_2máx, que apresentou um r_i = 0,93 o que é suportado por outras evidências científicas[22-24]. Por outro lado, cabe ressaltar que para obtermos o VO_2máx é necessária a realização de um TCPE verdadeiramente máximo, e que, conforme comentado anteriormente, para atingir a exaustão máxima é fundamental que existam níveis muito altos de colaboração e de motivação do avaliado e uma ampla experiência e intenção objetiva por parte do avaliador[25].

Em relação as outras variáveis, encontramos também valores interessantes para a correlação intraclasse do OUES, r_i = 0,90. Porém, cabe observar que o OUES descrito por Baba et at. em 1996[26] é obtido pela curva do equivalente ventilatório de oxigênio no TCPE que não apresenta um comportamento linear, portanto, pode-se questionar se isso realmente representa adequadamente o comportamento fisiológico dessa variável. Em adendo, o OUES pode ser obtido a partir de diversas estratégias ou momentos do TCPE máximo (75%, 90%, 100%), o que dificulta sobremaneira uma efetiva padronização da medida dessa variável[3].

O VE/VCO_2 *slope* uma variável amplamente utilizada na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca[3,27,28] e com atuais evidências atribuindo um

importante valor prognóstico[27,29,30] foi a variável que apresentou a correlação intraclasse mais baixa com um r_i de apenas 0,74. Isso pode ser provavelmente justificado quando se leva em consideração a natureza fisiológica da variável. Considerando que o CO_2 é um subproduto do metabolismo celular e fortemente dependente da dieta antes da realização do TCPE leituras muito distintas do VCO_2 podem vir a ocorrer e assim interferir no VE/VCO_2 *slope*. Isso foi elegantemente demonstrado por Hugson et al.[31] que verificaram, em um grupo de voluntárias submetidas a exercício constante, que uma dieta pobre em carboidrato gerava maiores valores de VE/VCO_2 do que uma dieta rica em carboidratos. Outro ponto a destacar é que estes autores não observaram diferenças no VO_2 e na VE nas mesmas condições e assim, consequentemente, não houve diferença para o VE/VO_2.

Análise do POC em pacientes com Transtorno do Pânico (estudo 3)

Neste estudo, verificamos aplicação clínica do POC em pacientes com TP, em uma amostra consideravelmente maior do que outros anteriores[32-35] em que foi analisada a resposta de pacientes com TP ao exercício. Consoante com os poucos estudos existentes de teste de exercício máximo em pacientes com TP[33,34,36,37], os dados do nosso estudo confirmam que o TCPE é seguro nesses pacientes e que a indução de ataques de pânico pelo procedimento é exceção muito rara (nenhum caso em nosso estudo), tendo ocorrido em menos de 0,5% dos casos, quando todas as casuísticas são combinadas[33,34,36,37]. Diversas evidências têm investigado as manifestações respiratórias em pacientes com TP[38-41] e verificado que, durante o ataque de pânico as queixas respiratórias são comuns, como, por exemplo, dispnéia e taquipnéia.

Durante o exercício são desencadeadas respostas fisiológicas objetivando preservar a homeostase. No sistema respiratório ocorre um aumento da ventilação mediado pela combinação de hipercapnia, hipóxia, acidose metabólica e estimulação aferente proveniente das articulações e músculos[42,43], sendo que tanto a hiperventilação quando o aumento da $PaCO_2$ são mecanismos que podem estar envolvidos diretamente com o ataque de pânico. Desta forma, é possível que, em alguns casos, as próprias características clínicas dos pacientes com TP dificultem a obtenção de variáveis máximas no TCPE. Além disso, estudos de outros autores submetendo pacientes com TP a um teste de exercício evidenciaram que esses pacientes podem, por vezes, apresentar valores finais de FC e de condição aeróbica relativamente baixos e que isso se dá, mais provavelmente, pela dificuldade em obter um teste verdadeiramente máximo[34].

Dado que ansiedade pré-exercício pode levar a um ataque de pânico e que alguns pacientes podem solicitar a interrupção do exercício antes do máximo, a determinação da condição aeróbica de um paciente com TP pode ser difícil. Essa questão pode ser ainda mais complicada quando são colhidos gases expirados em um TCPE máximo. Na realidade, isso foi anteriormente relatado, Antony et al[44] verificaram que a respiração utilizando um bocal com o nariz ocluído e a percepção do aumento da frequência cardíaca podem contribuir para a sensação de desconforto e para dispneia e sensações de asfixia e de sufocamento nos pacientes com TP. No nosso estudo, aproximadamente um quinto dos pacientes interromperam voluntariamente o TCPE antes do máximo verdadeiro. É difícil especular até que ponto o uso do bocal e a oclusão nasal contribuíram para esse resultado, mas de qualquer forma, um percentual expressivo dos pacientes com TP

não alcançam um TE máximo e portanto análises e interpretações clínicas baseadas nos valores finais obtidos podem ser perigosamente incorretas.

Por outro lado, a interrupção precoce do TCPE antes da obtenção de um esforço máximo não afetou a determinação do POC, já que esse tende a ocorrer, nesses pacientes, à cerca de 44% do VO2 máximo, ou seja, muito antes do limiar anaeróbico e de um esforço verdadeiramente máximo[45]. Isso é corroborado pelo fato de que os pacientes com TP não tiveram resultados diferentes no POC quando comparados ao grupo controle e que também não houve diferença no POC na comparação entre os dois subgrupos, os que completaram um esforço máximo e aqueles que interromperam precocemente em níveis submáximos.

Ao verificarmos o comportamento do POC dos pacientes com TP no TCPE com a equação de regressão[45], nossos resultados demonstram que o POC ficou em 98% dos casos dentro dos limites do erro da estimativa para indivíduos saudáveis. Portanto, verificamos que do ponto de vista de integração cardiorrespiratória, refletindo, pelo menos parcialmente a qualidade da relação ventilação-perfusão durante o exercício, os pacientes com TP não apresentam nenhuma limitação e se comportam similarmente aos indivíduos saudáveis. Nossos dados estão de acordo com os de Caldirola et al.[33] que também observaram que, apesar de um elevado nível de ansiedade no repouso dos pacientes com TP e um menor VO2 seguido de uma FC média mais alta durante o exercício, as respostas das variáveis ventilatórias no exercício realizado em esteira até 65% da FC máxima prevista no grupo com TP não diferiram do grupo controle.

Valor prognóstico do POC para mortalidade por todas as causas (estudo 4)

O quarto e último estudo desta tese verificou a aplicação prognóstica do POC em uma coorte retrospectiva, uma vez que a aplicação prognóstica dos resultados

obtidos durante a realização do TCPE tem sido progressivamente incrementada pela inclusão de diversas variáveis ventilatórias e hemodinâmicas[29,46-49].

Nossos resultados demonstraram que o POC é um preditor independente de mortalidade por todas causas, tendo os indivíduos com valores de POC maiores que 30 um risco aproximadamente seis vezes maior quando comparado aos indivíduos que apresentam um POC menor que 22. Quando a análise era repetida após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal e VEF1/CVF, o risco permanecia significativamente maior. A inclusão de determinadas variáveis no modelo de ajuste é plenamente justificada já que o POC é afetado pelo sexo, sendo que os homens apresentam menores valores para esta variável em uma mesma faixa etária[50] e pela idade, sendo diretamente proporcional à mesma. O ajuste pelo índice de massa corporal tornou-se necessário tendo em vista que a gordura na região abdominal pode afetar a ventilação[51], assim como eventuais anormalidades de VEF1/ CVF, minimizando desta maneira, possíveis influencias das alterações patológicas no sistema respiratório sob a presente análise[52].

Outros índices ventilatórios obtidos durante o TCPE também apresentam expressivos valores prognósticos, incluindo o menor VE/VCO2[53] e o VE/VCO2 slope[54], principalmente ao avaliar pacientes com insuficiência cardíaca. A determinação do menor VE/VCO2 é tão simples quanto a determinação do POC, enquanto para a determinação do VE/VCO2 slope é necessária a realização de um cálculo mais elaborado. Porém, o aspecto mais relevante que sugere a superioridade do POC sobre o menor VE/VCO2 e o VE/VCO2 slope é que taxa de CO2, um subproduto do metabolismo celular, durante o exercício é mais influenciada pela dieta predominante do indivíduo avaliado do que o VE/VO2, mesmo mantendo constante a carga de trabalho, conforme foi demonstrado elegantemente por Hugson

et al.[31] em 1981. Nesse estudo foi observado que uma dieta com baixo teor de carboidratos contribuiu para uma elevação do VCO2, acarretando maiores valores de VE/VCO2, já que a ventilação e o VO2 permaneceram estáveis independente da dieta adotada.

O valor prognóstico do VO2 máximo obtido durante o TCPE é bem estabelecido na literatura em diversos espectros amostrais, como por exemplo no estudo publicado por Myers et al.,[47] onde indivíduos normais apresentavam um RR de 4,5 quando comparados os quintis extremos e um RR de 4,1 nos indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou com resposta anormal ao TCPE. Não obstante, conforme discutido anteriormente, a obtenção de um teste máximo é, por vezes, um complicado como por exemplo em pacientes com síndrome de pânico ou em fases precoces após eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica, o que não ocorre com o POC, tendo em vista que o mesmo é uma variável submáxima alcançada em um percentual relativamente baixo do VO2 máximo.

Ainda dentro do espectro de variáveis obtidas no TCPE e que são utilizadas como indicadores prognósticos, temos o equivalente ventilatório de oxigênio, principalmente ao analisar o OUES[54,55] descrito Baba et at.[1] em 1996 que é obtido pela curva do equivalente ventilatório de oxigênio no TCPE. O OUES apresentou um RR de 7,1 em uma amostra de pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrando ser um bom indicador prognóstico neste grupo de pacientes[48]; entretanto, em uma amostra mais diversificada, ainda não há pouca informação científica utilizando este indicador e uma recente metanálise verificou que existem apenas três evidências sobre esta variável relacionadas a valor prognóstico[46]. Um ponto relevante a ser abordado sobre o OUES é que sua determinação é realizada a partir de uma

regressão linear, algo potencialmente complexo quando se sabe que o equivalente ventilatório de O2 apresenta um comportamento não-linear durante o exercício. Dessa forma pode-se questionar se o OUES representa adequadamente o comportamento fisiológico dessa variável. Em adendo, o OUES pode ser obtido a partir de diversas estratégias ou momentos do TCPE máximo (50%, 75%, 90%, 100%)[3,56], mas que para saber ao certo qual o percentual da curva será utilizado na análise, a variável torna-se dependente da realização de um teste máximo.

CONCLUSÕES GERAIS

O valor do POC aumenta com a idade e é discretamente mais alto em mulheres para todas as faixas etárias

As associações entre o POC e outras medidas ventilatórias é significativa porém modesta em magnitude, sugerindo uma independente e potencial contribuição do POC na interpretação da resposta cardiorrespiratória no TCPE.

Em condições operacionais e clínicas devidamente controladas, o POC é um índice ventilatório com boa estabilidade em TCPEs máximos realizados em indivíduos adultos, com níveis de estabilidade similar ou superior de outras variáveis ou índices consagrados na literatura, tais como o VO_2 máximo e o VE/VCO_2 *slope*.

Os dados de POC indicam que não há qualquer evidência de prejuízo na interação cardiorrespiratória durante esforço submáximo, indicando assim, na realidade, a presença de um comportamento saudável em pacientes com transtorno do pânico.

O POC apresentou valor preditivo independente para a determinação de mortalidade por todas as causas em indivíduos de 40 a 85 anos, mesmo quando a análise foi ajustada por possíveis variáveis intervenientes como a idade, o sexo, o IMC e o VEF1/CVF.

REFERÊNCIAS

1. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. J Am Coll Cardiol 1996;28:1567-72.

2. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. Congest Heart Fail 2000;6:256-8.

3. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. J Am Coll Cardiol 2000;36:194-201.

4. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc 2007;39:1423-34.

5. Vianna LC, Oliveira RB, Araujo CG. Age-related decline in handgrip strength differs according to gender. J Strength Cond Res 2007;21:1310-4.

6. Araujo CG. Flexibility assessment: normative values for flexitest from 5 to 91 years of age. Arq Bras Cardiol 2008;90:257-63.

7. Betik AC, Hepple RT. Determinants of VO2 max decline with aging: an integrated perspective. Appl Physiol Nutr Metab 2008;33:130-40.

8. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. Braz J Med Biol Res 1999;32:703-17.

9. Ware JH, Dockery DW, Louis TA, Xu XP, Ferris BG, Jr., Speizer FE. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. Am J Epidemiol 1990;132:685-700.

10. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. Clin Interv Aging 2006;1:253-60.

11. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. Am Rev Respir Dis 1981;124:387-91.

12. Oyarzun GM. [Pulmonary function in aging]. Rev Med Chil 2009;137:411-8.

13. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur Respir J 1999;13:197-205.

14. Greaney JL, Farquhar WB. Why do veins stiffen with advancing age? J Appl Physiol (1985) 2011;110:11-2.

15. West JB. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. J Appl Physiol 1962;17:893-8.

16. Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. J Appl Physiol (1985) 2010;109:966-76.

17. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J Physiol 1972;224:173-86.

18. Monteiro WD, Araujo CG. Cardiorespiratory and perceptual responses to walking and running at the same speed. Arq Bras Cardiol 2009;93:418-25, 0-7.

19. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation 1992;86:494-503.

20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:5-40.

21. Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. Respir Care 2009;54:1348-59.

22. Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart

failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise traiNing). Am J Cardiol 2008;102:712-7.

23. Fukuba Y, Takahashi H, Usui S. Reproducibility of VO2-VCO2 relationship during incremental exercise protocol. J Hum Ergol (Tokyo) 1994;23:159-64.

24. Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Peters K, Roskamm H. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. Am Heart J 1997;134:20-6.

25. Araújo CGS. Aprimorando o Teste de Exercício: parte 6 – TE Verdadeiramente Máximo? Cardiologia do Exercício - DERCAD/SOCERJ 2013;56:6-7.

26. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. Nagoya J Med Sci 1996;59:55-62.

27. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J 2010;160:1004-14.

28. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:267-72.

29. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO2) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2012;93:1802-6.

30. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO2 and VE/VCO2 Slope. Open Cardiovasc Med J 2010;4:127-34.

31. Hughson RL, Kowalchuk JM. Influence of diet on CO2 production and ventilation in constant-load exercise. Respir Physiol 1981;46:149-60.

32. Broocks A, Meyer TF, Bandelow B, et al. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. Neuropsychobiology 1997;36:182-7.

33. Caldirola D, Namia C, Micieli W, Carminati C, Bellodi L, Perna G. Cardiorespiratory response to physical exercise and psychological variables in panic disorder. Rev Bras Psiquiatr 2011;33:385-9.

34. Meyer T, Broocks A, Bandelow B, Hillmer-Vogel U, Ruther E. Endurance training in panic patients: spiroergometric and clinical effects. Int J Sports Med 1998;19:496-502.

35. Sardinha AA, C G S; Nardi, A E. Interval aerobic training as a tool in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. J Bras Psiquiatr 2011;60:227-30.

36. Taylor CB, King R, Ehlers A, et al. Treadmill exercise test and ambulatory measures in panic attacks. Am J Cardiol 1987;60:48J-52J.

37. Martinsen EW, Raglin JS, Hoffart A, Friis S. Tolerance to intensive exercise and high levels of lactate in panic disorder. J Anxiety Disord 1998;12:333-42.

38. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. Respir Physiol Neurobiol 2009;167:133-43.

39. Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. Panic disorder and hyperventilation. Arq Neuropsiquiatr 1999;57:932-6.

40. Freire RC, Nardi AE. Panic disorder and the respiratory system: clinical subtype and challenge tests. Rev Bras Psiquiatr 2012;34 Suppl 1:S32-41.

41. Sardinha A, Freire RC, Zin WA, Nardi AE. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications. J Bras Pneumol 2009;35:698-708.

42. Whipp BJ, Ward SA. Determinants and control of breathing during muscular exercise. Br J Sports Med 1998;32:199-211.

43. Bye PT, Farkas GA, Roussos C. Respiratory factors limiting exercise. Annu Rev Physiol 1983;45:439-51.

44. Antony MM, Ledley DR, Liss A, Swinson RP. Responses to symptom induction exercises in panic disorder. Behav Res Ther 2006;44:85-98.

45. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. Arq Bras Cardiol 2012;99:988-96.

46. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. Heart Fail Rev 2013;18:79-94.

47. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793-801.

48. Toste A, Soares R, Feliciano J, et al. Prognostic value of a new cardiopulmonary exercise testing parameter in chronic heart failure: oxygen uptake efficiency at peak exercise - comparison with oxygen uptake efficiency slope. Rev Port Cardiol 2011;30:781-7.

49. Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol 2012;19:102-8.

50. Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. Arq Bras Cardiol 2012;99:988-96.

51. Dreher M, Kabitz HJ, Burgardt V, Walterspacher S, Windisch W. Proportional assist ventilation improves exercise capacity in patients with obesity. Respiration 2010;80:106-11.

52. Pekkarinen E, Vanninen E, Lansimies E, Kokkarinen J, Timonen KL. Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function. Clin Physiol Funct Imaging 2012;32:83-8.

53. Myers J, Arena R, Oliveira RB, et al. The lowest VE/VCO2 ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. J Card Fail 2009;15:756-62.

54. Arena R, Myers J, Hsu L, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. J Card Fail 2007;13:462-9.

55. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. Eur Heart J 2006;27:684-90.

56. Niemeijer VM, Veer MV, Schep G, Spee RF, Hoogeveen A, Kemps HM. Causes of nonlinearity of the oxygen uptake efficiency slope: a prospective study in patients with chronic heart failure. Eur J Prev Cardiol 2012.

ANEXO A - Termo de consentimento para avaliação e teste de exercício

CRM 52.99225-4
CLINIMEX
MEDICINA DO EXERCÍCIO

Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AVALIAÇÃO E TESTE DE EXERCÍCIO

Em alguns minutos, por sua solicitação, o Sr. (Sra.) estará sendo submetido(a), a um teste cardiopulmonar de exercício em cicloergômetro ou esteira rolante. Antes de iniciar o teste de exercício propriamente dito, o médico lhe entrevistará e fará um exame físico sumário, incluindo uma medida da pressão arterial. Em repouso, será obtido um eletrocardiograma de 12 derivações e realizada uma medida das capacidades e fluxos pulmonares através de uma espirometria. Serão também realizadas várias medidas antropométricas, de força e potência muscular, de flexibilidade, de equilíbrio e um teste de sentar-levantar do solo. Encerrada essa etapa, será provavelmente realizado um teste da integridade dos reflexos cardíacos, pedalando rapidamente sem carga no ciclo durante apenas quatro segundos com respiração controlada. Segue-se então o teste de exercício, que consiste na realização de esforço com intensidade progressivamente crescente, levando-o ao máximo. Ocasionalmente, o teste poderá ser interrompido antes do seu máximo, caso o médico julgue apropriado ou necessário.

Para o teste cardiopulmonar de exercício, normalmente serão colocados três ou mais eletrodos descartáveis em seu tórax, que ligados a um monitor cardíaco permitirão a observação e o registro do seu eletrocardiograma de esforço e a determinação da sua freqüência cardíaca. Para que sua monitorização cardíaca tenha a melhor qualidade possível é necessária uma preparação cuidadosa da pele aonde serão colocados os eletrodos (para retirar a oleosidade da pele e a camada superficial de células mortas). Esta preparação da pele pode gerar um leve desconforto que é normalmente passageiro. Em raras ocasiões, pode ser necessária a raspagem de pêlos do tórax, apenas nas regiões a serem colocados os eletrodos, a qual será realizada com aparelho de barbear descartável.

Sua pressão arterial poderá ser aferida em repouso, durante e após o exercício, em intervalos regulares de tempo, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (um manguito colocado em seu braço será inflado regularmente para a aferição de pressão arterial). Sua saturação de oxigênio no sangue arterial poderá ser monitorizada através de um dispositivo colocado em um dos dedos de suas mãos. Suas variáveis respiratórias poderão ser monitorizados através do uso de um bocal ou de uma máscara, permitindo a análise de sua respiração durante todo o teste. Para que sua respiração se realize apenas pelo bocal, poderá ser instalado um vedador de nariz, que impedirá sua respiração pelas narinas. Caso seja utilizada a monitorização da sua respiração, você terá dificuldades de se comunicar verbalmente com a equipe durante o teste. Para tanto, você será orientado a se comunicar por sinais. Ao término do esforço, você poderá ser colocado na posição deitada, na maca, sem que isto signifique qualquer anormalidade. Em situações especiais, poderão vir a serem colhidas amostras de sangue, por punção digital ou venosa, utilizando-se material descartável e procedimentos adequados

Normalmente ocorrem alterações fisiológicas nos sistemas cardiovasculares e respiratórios durante o esforço, que podem ser percebidas como uma aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço. Dor muscular, durante ou após o teste, também pode ocorrer no teste de exercício máximo, principalmente se não há o hábito de fazer exercício. Quando utilizado o bocal para monitorização de sua respiração, pode-se sentir alguma secura na boca e garganta. Para minimizar isso, será oferecida água para beber antes do teste, devendo-se molhar bem a garganta, para amenizar esse desconforto. Um copo de água estará também a sua disposição ao término do exame. Em raras situações, certas

Diretor Médico
Dr. Claudio Gil S. de Araújo
CRM 52.34278-0

Dra. Claudia Lucia Castro
CRM 52.42296-6

Dr. João Felipe Franca
CRM 52.76659-3

CRM 52.99225-4
CLINIMEX
MEDICINA DO EXERCÍCIO

Rua Siqueira Campos, 93/101
Copacabana Medical Center
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ- Brasil
Tel.: (21) 2256-7183 Fax: (21) 2549-4295
Visite www.clinimex.com.br

anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio no coração (isquemia miocárdica esforço-induzida). Em raríssimas ocasiões, complicações mais sérias podem advir, tais como infarto agudo do miocárdio, parada cardio-respiratória e morte (menos de 1 caso para cada 20.000 exames).

Todo esforço será feito para minimizar estes riscos através da avaliação das informações relacionadas ao seu estado de saúde e pela observação atenta de qualquer anormalidade antes, durante e imediatamente após o teste de exercício. Equipamento de emergência e pessoal treinado estarão disponíveis para atender qualquer anormalidade que possa surgir. Contudo, é de sua responsabilidade informar ao médico que realizará a avaliação sobre seu estado de saúde atual e pregresso, uso ou interrupção de medicações, assim como sinais ou sintomas que já tenha experimentado durante o exercício ou atividade física (principalmente dor no peito, falta de ar ou tonteira). Qualquer alteração percebida durante a presente avaliação também deverá ser prontamente informada ou sinalizada à equipe que o assiste.

Enfatizamos que teremos prazer em esclarecer quaisquer dúvidas antes do inicio ou durante a avaliação. Ao terminar a avaliação, os resultados serão analisados e um laudo emitido posteriormente. Questões referentes aos resultados serão prontamente atendidas pelo médico, após a emissão do laudo.

Sua permissão para realizar esta avaliação é voluntária. Ressaltamos que o Sr. (Sra.) está livre para desistir da mesma neste momento ou em qualquer outro momento (até mesmo durante o exame), se assim o desejar, podendo inclusive omitir o motivo.

Posto isto, solicitamos expressamente sua autorização para que os dados obtidos nessa avaliação possam ser eticamente utilizados para aulas, pesquisas, dissertações e teses, com finalidades estatísticas ou clínicas, desde que seja preservado seu anonimato e a devida confidencialidade dos resultados.

CONSENTIMENTO:

Declaro ter lido este texto, compreendido todas as etapas do procedimento e os riscos decorrentes das diversas etapas da avaliação, incluindo o teste de exercício máximo, e também ter tido oportunidade para esclarecer todas as dúvidas pertinentes.

Desta forma, eu concordo, voluntariamente, em participar desta avaliação e do teste cardiopulmonar de exercício em autorizar o uso dos dados em pesquisas.

Em _____ / _____ / _____

Nome completo: _____

_____	_____	_____
Assinatura do Cliente	Assinatura da Testemunha	Assinatura do Médico
Diretor Médico Dr. Claudio Gil S. de Araújo CRM 52.34278-0	Dra. Claudia Lucia Castro CRM 52.42296-6	Dr. João Felipe Franca CRM 52.76659-3

ANEXO B- Aprovação do comitê de ética em pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Ciências Medicas e da Saúde de Juiz de Fora

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FCMSJF

Parecer nº 218/10

Protocolo CEP – FCMS/JF: 218 / 11

CAAE: 0166.0.000.399-11

Projeto de Pesquisa: Variáveis clínicas, cineantropométricas e fisiológicas associadas ao exercício físico e a aderência a programas de exercício e a mortalidade por todas as causas

Área Temática: Ciências da Saúde - Medicina

Pesquisador responsável: Cláudio Gil Soares de Araújo

Instituição: CLINIMEX – Clínica de medicina do ExercícioCLINIMEX – Clínica de medicina do Exercício

Sumário/ comentários do protocolo:

Justificativa: Limitações de estudos epidemiológicos na área de exercício físico e saúde.

Informaçãq inexistente sobre o eventual impacto de programas regulares e sistemáticos de exercício físico

Objetivo: Analisar o prognóstico sobre desfechos em saúde de variáveis dos componenetes da aptidão e de aspectos do desempenho físico e da prática regular de exercício físico; estabelecer normas de desempenho, analisar o impacto de variáveis clínicas, cineantropométricas, fisiológicas, suas interferências sobre a aderência ao programa de exercício, e sobre a ocorrência de eventos coronarianos, determinar o impacto da participação prolongada e a mortalidade por todas as causas.

Método: Estudo retrospectivo e prospectivo, com dados colhidos entre 1982 e 2010 na UFRJ e CLINIMEX e os que serão colhidos entre agosto de 2010 e julho de 2014.Análise estatísitica

Cenário: CLINIMEX – Clínica de medicina do Exercício

Sujeitos: PRINICIPAL:5535 indivíduos atendidos na referida Clínica entre janeiro de 1994 e 31 de março de 2010; 1450 indivíduos de 31 de março de 2010 e 31 de dezembro de 2013. Amostra total aproximadamente 7000 indivíduos classificados em atletas e não-atletas.

SECUNDÁRIAS: 600 indivíduos atendidos no Programa de Reabilitação Cardíaca do HUCFF/UFJF e funcionários e estudantes, entre 1989 e 2002.

ATLETAS OLÍMPICOS BRASILEIROS: 92, 64 H E 28 M

Procedimentos do projeto: Protocolo anamnese e exame físico com ênfase no sistema cardiovascular

Orçamento: Financiado pela FAPERJe CNPq

Cronograma: Datas anuais

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado

Qualificação do pesquisador: Doutor

Devem ser feitas as seguintes alterações:

Situação: Aprovado

Juiz de Fora, 22 de fevereiro de 2011.

Prof. Dr. Rodrigo Guerra de Oliveira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora