

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

**CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA VENTILATÓRIA ERRÁTICA DURANTE O
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM VENTILAÇÃO DISFUNCIONAL**

Nathália Branco Schweitzer Mendes

Porto Alegre

2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA VENTILATÓRIA ERRÁTICA DURANTE O
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM VENTILAÇÃO DISFUNCIONAL**

Nathália Branco Schweitzer Mendes

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

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Mendes, Nathália
Caracterização da resposta ventilatória errática durante o exercício em pacientes com ventilação disfuncional / Nathália Mendes. -- 2022.
59 f.
Orientador: Danilo Berton.

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

1. Ventilação Disfuncional. 2. Teste de exercício.
3. Dispneia. I. Berton, Danilo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À minha família que sempre me ensinou grandes virtudes, que permitiram que perseverasse e alcançasse meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda a saúde e oportunidade que me apresentou na vida e que pude desfrutar ao máximo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton, que como um grande mestre e pessoa inspiradora, inseriu-me nesta exímia área que é a Fisiologia do Exercício, sempre me incentivando e agregando conhecimento. Agradeço a todos os ensinamentos passados com paciência e brilhantismo.

Aos colegas Franciele Plachi, Ricardo Gass, Talmir Nolasco, que se mostraram sempre prestativos, compartilhando experiências e conhecimento, minha eterna gratidão.

Aos meus pais e irmão, Pamela, Francisco e Franco, que sempre me deram amor e apoio incondicionais, compartilhando sempre bons exemplos de honestidade, dedicação e humildade que norteiam meu caminho.

Ao meu noivo, Kalil, que esteve e está presente em grandes momentos da minha vida, promovendo sempre um ambiente de amor, tranquilidade e incentivo, permitindo que prossiga e alcance meus sonhos.

“A maior parte dos erros cometidos pelos médicos provém não de maus raciocínios baseados em casos bem estudados, mas de raciocínios perfeitos baseados em casos mal observados”.

Pascal

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS..... | 8 |
| LISTA DE TABELAS | 10 |
| LISTA DE FIGURAS | 11 |
| RESUMO | 12 |
| ABSTRACT..... | 14 |
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 RACIONAL TEÓRICO..... | 17 |
| 2.1 Ventilação Disfuncional | 18 |
| 2.1.1 Ventilação Disfuncional Torácica..... | 21 |
| 2.1.2 Ventilação Disfuncional Extratorácica | 22 |
| 2.1.3 Diagnóstico | 22 |
| 2.1.4 Papel do TECP no diagnóstico e avaliação de VD..... | 23 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 26 |
| 4 OBJETIVOS | 27 |
| 4.1 Objetivo geral..... | 27 |
| 4.2 Objetivos específicos..... | 27 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS | 28 |
| 5.1 Delineamento e Participantes | 28 |
| 5.2 Função Pulmonar no repouso | 29 |
| 5.3 Teste de exercício cardiopulmonar..... | 29 |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO RACIONAL TEÓRICO | 30 |
| 7 ARTIGO..... | 32 |
| 8 CONCLUSÃO..... | 50 |
| 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 51 |
| 10 ANEXOS..... | 52 |
| 11 APÊNDICES..... | 54 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

VD – Ventilação disfuncional

f - Frequência respiratória

CPT – Capacidade pulmonar total

CRF – Capacidade residual funcional

D_LCO – Capacidade de difusão pulmonar

FC – Frequência cardíaca

LA – Limiar anaeróbico

O₂ – Oxigênio

CO₂- Dióxido de carbono

TECP – Teste de exercício cardiopulmonar

V – Ventilação

V_{CO₂} – Liberação de dióxido de carbono

V_E – Volume minuto expirado

V_E / V_{CO₂} – Eficiência ventilatória

V_{O₂} – Consumo de oxigênio

VRI – Volume de reserva inspiratório

V_T – Volume corrente

W – Carga de trabalho

PetCO₂ – Pressão expirada de CO₂

MRC – Medical Research Council

PRD – Padrão respiratório desordenado

DPMpv - Distúrbio paradoxal do movimento das pregas vocais

SEBQ - Questionário de auto avaliação da respiração

RER - Razão de troca respiratória

EILV – Volume pulmonar inspiratório final

IMC - Índice de massa corpórea

LISTA DE TABELAS

RACIONAL TEÓRICO

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Principais etiologias identificadas em estudos sobre dispneia crônica inexplicada..... | 19 |
|---|----|

ARTIGO

| | |
|--|----|
| Table 1 – Clinical and physiological characteristics at baseline..... | 44 |
| Table 2 – Metabolic, Ventilatory, Cardiac, and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing..... | 45 |
| Table 3 – Ventilatory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing throughout three different moments (rest, freewheel and third minute loaded exercise)..... | 46 |

LISTA DE FIGURAS

RACIONAL TEÓRICO

Figura 1 – Diagrama representando a Teoria Psicosomática da Ventilação Disfuncional Primária.....20

Figura 2 – Classificação da Ventilação Disfuncional.....21

Figura 3 – Painéis selecionados de teste de exercício cardiopulmonar incremental para avaliar respostas metabólicas e cardiocirculatórias em mulher eutrófica de 29 anos, com dispneia (mMRC 3) crônica inexplicada.....25

ARTIGO

Figure 1 – Ventilatory and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing analyzed throughout Generalized Estimated Equations (GEE) analysis.....47

Figure 2 – Flowchart of patients follow-up.....48

RESUMO

INTRODUÇÃO: A ventilação disfuncional (VD) pode variar de 5 a 32% das causas de dispneia crônica inexplicada em centros especializados. No entanto, é uma condição pouco compreendida com etiologia controversa. Nesse contexto, o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) pode ser utilizado não apenas para diminuir uma probabilidade de doença cardiorrespiratória, mas também para detectar o comportamento ventilatório errático usualmente incluído na construção para determinar a VD como uma causa potencial de dispneia ao esforço. **OBJETIVOS:** Caracterizar o padrão de resposta ventilatória errática ao exercício bem como demais respostas fisiológicas e sensoriais em indivíduos com dispneia crônica com padrão de ventilação disfuncional ao exercício sem outra causa aparente para justificar a dispneia. **METODOLOGIA:** Uma coorte prospectiva foi realizada na Unidade de Fisiologia Respiratória da Divisão Respiratória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil) com 20 pacientes que apresentavam dispneia persistente (por pelo menos 3 meses) clinicamente relevante (escore da escala modificada *Medical Research Council* ≥ 1) e que permaneceu sem explicação após avaliação clínica completa, teste bioquímico básico, hemograma completo, teste de função tireoidiana, teste de função pulmonar no repouso, avaliação cardiológica e imagem do tórax, para realizar um TECP e seguido por, pelo menos, 12 meses com reavaliação clínica e espirométrica. **RESULTADOS:** Todos os 20 pacientes preencheram os critérios de esforço máximo, mas à custa de um maior incremento da frequência respiratória (f), resultando em maior ineficiência ventilatória (maior pico VE/VCO_2 , $p < 0,05$) e hiperventilação (f maior no pico, maior relação f/V_t , $p < 0,05$, com menor $PetCO_2$, $p < 0,001$). Também demonstraram um padrão respiratório errático reforçado por uma maior variabilidade na f nos tempos repouso e aquecimento ($p < 0,05$), maior variabilidade da ventilação minuto (VE) no terceiro minuto do exercício ($p < 0,05$) e maior variabilidade na relação f pelo volume corrente (V_t) (f/V_t) em repouso e no terceiro minuto de exercício ($p < 0,05$). Indubitavelmente, repercutiu em maior carga de dispneia para uma mesma demanda de trabalho desde o início do exercício até momentos antes do pico ($p < 0,05$). Na reavaliação de seguimento, que ocorreu em uma mediana de 33,5 (28,5-37) meses após a primeira consulta, ninguém apresentou novo diagnóstico para justificar seus sintomas respiratórios e/ou

tratamentos clínicos. **CONCLUSÃO:** Esses dados fornecem limiares objetivos para caracterizar o padrão respiratório errático durante o TECP incremental em pacientes com VD. Esperamos que essa abordagem seja útil para melhorar nossa capacidade de avaliar diferentes estratégias visando corrigir essa disfunção ventilatória com foco nos efeitos nos parâmetros respiratórios e sua associação com desfechos clínicos.

Palavras-chave: Dispneia, Teste de exercício, Respiração, Hiperventilação

ABSTRACT

BACKGROUND: Dysfunctional breathing (DB) can range from 5-32% of causes of chronic unexplained dyspnea in specialized centers. DB, however, is a poorly understood condition with controversial etiology. In this context, cardiopulmonary exercise testing (CPET) may be used not only to turn down the probability of a cardiorespiratory etiology but also to detect the erratic ventilatory behavior usually included in the construction to determine DB as a potential cause for exertional dyspnea. **METHODS:** A prospective cohort was conducted in the Respiratory Physiology Unit, Respiratory Division of Hospital de Clinicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil) with 20 patients that had persistent dyspnea (for at least 3 months) that is clinically relevant (modified *Medical Research Council* scale score ≥ 1) and remained unexplained after thorough clinical assessment, basic biochemical testing, complete blood count, thyroid function testing, pulmonary function testing (PFT), and chest imaging, to perform a Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) and then followed up for, at least, 12 months with clinical evaluation and repeated spirometry. **RESULTS:** All 20 patients met maximal effort criteria, but at the cost of a greater increment in respiratory rate, resulting in greater ventilatory inefficiency (higher VE/VCO_2 peak, $p < 0,05$) and hyperventilation (higher peak RR, higher RR/ V_t ratio, $p < 0,05$, with lower $P_{et}CO_2$, $p < 0,001$). They also showed erratic breathing pattern reinforced throughout a greater variability in respiratory rate at rest and unloaded cycling ($p < 0,05$), greater variability in minute ventilation at the third minute of exercise ($p < 0,05$) and also a greater variability in respiratory frequency volume tidal ratio at rest and at the third minute of exercise ($p < 0,05$). Undoubtedly, they had the repercussion of a greater burden of dyspnea for the same work demand from the beginning of the exercise until moments before the peak ($p < 0,05$). In the follow-up reassessment, which took place at a median of 33.5 (28.5-37) months after the first visit, no one presented a new diagnosis to justify their respiratory symptoms and/or clinical treatments. **CONCLUSIONS:** This data provides objective thresholds to characterize the erratic breathing pattern during incremental CPET in patients with DB. We expect that this strategy will prove useful to improve our capacity to assess different strategies aiming to correct this ventilatory dysfunction focusing on the effects on breathing parameters and their association with clinical outcomes.

Keywords: Dyspnea, Exercise Test, Respiration, Hyperventilation.

1 INTRODUÇÃO

O ato de respirar é único, pois dentre os sinais vitais, ele não é apenas regulado pelos centros autônomos localizados no tronco encefálico, mas também por sinais voluntários iniciados no córtex. Na medida em que os indivíduos têm algum controle sobre sua respiração, as sensações decorrentes da atividade respiratória afetam a frequência e o padrão da respiração, bem como o estado funcional do indivíduo. Desarranjos na frequência e padrão de respiração podem levar a sensações de desconforto, geralmente referido como dispneia.

A Dispneia é uma consequência de interações entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais (1). Essa sintomatologia pode provir de uma variedade ampla de condições, geralmente de doenças cardiopulmonares ou neuromusculares, mas também pode ser uma manifestação de causas não orgânicas como a ventilação disfuncional, descondicionamento físico e obesidade (2).

Ela se mostra como um forte preditor de mortalidade e também um grande motivo de procura por assistência médica nos setores ambulatoriais, mas há poucas informações publicadas sobre a abordagem diagnóstica mais eficaz para o paciente com dispneia crônica, sendo feito seu diagnóstico causal correto em apenas 50-60% dos casos (3,4).

Torna-se ainda mais desafiador quando os dados clínicos e os exames complementares iniciais não são conclusivos, coexistem múltiplas comorbidades ou quando a dispneia é desproporcional aos demais achados (5).

Diante desse cenário é necessário um melhor entendimento dos mecanismos, avaliação e tratamento da dispneia para melhorar a monitorização e condução de pacientes com essa queixa.

2 RACIONAL TEÓRICO

Dispneia é definida como uma experiência subjetiva de desconforto ao respirar que consiste em sensações qualitativamente distintas e que variam em intensidade (1). Mas quando é mais intensa que o esperado para um certo nível de esforço, é considerada patológica e um indicativo de doença (6).

Ela pode ser mensurada quanto a sua magnitude através de escores clínicos como o *Medical Research Council* (MRC) (7). A escala modificada do MRC é amplamente utilizada pela sua simplicidade, facilidade de uso e correlação com qualidade de vida e prognóstico de doença, como por exemplo, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Ela é composta por apenas cinco itens, variando entre 0 e 4: 0 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 1 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subo escadas ou ladeira), 2 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou tem que parar algumas vezes para respirar), 3 (precisa parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano) e 4 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo ou tomando banho).

Estudos de base populacional mostram que a prevalência de dispneia leve a moderada é de 9-37% entre adultos que vivem na comunidade (2), podendo ser considerado então um sintoma comum na população. Ainda não há uma classificação definitiva da dispneia com base em sua duração, é geralmente considerada aguda quando dura de horas a dias e crônica quando dura mais de 4 a 8 semanas (8). Múltiplas condições podem causar dispneia crônica. Embora o histórico clínico e o exame físico sejam frequentemente insuficientes para a identificação inequívoca da(s) etiologia(s), eles continuam sendo as bases da avaliação diagnóstica, fornecendo orientação para restringir as possibilidades causais e selecionar os testes apropriados para estreitar/direcionar para a principal condição causadora do sintoma. Juntamente com os exames iniciais, a(s) potencial(ais) causa(s) subjacente(s) geralmente pode(m) ser identificada(s) em uma proporção significativa de casos. No estudo de *De Paso et al.* (9), 72 pacientes que apresentavam dispneia de duração maior que um ano e com avaliação clínica,

radiografia de tórax e espirometria normais, dentre esses, 14 pacientes permaneceram sem causa identificada para sua dispneia.

A dispneia que permanece inexplicada após essa sequência inicial de testes representa um grande desafio diagnóstico. Na verdade, a causa da dispneia pode permanecer inexplicada mesmo após uma avaliação abrangente (10). Não há uma definição consensual, mas a dispneia inexplicada ou de origem desconhecida pode ser classificada como dispneia persistente (por pelo menos 3 meses) que é clínica e significativamente grave (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* ≥ 2) e permanece inexplicada após avaliação clínica minuciosa, testes bioquímicos básicos, hemograma completo, testes de função tireoidiana, testes de função pulmonar e exames de imagem do tórax (11). Embora a definição seja questionável, surge o conceito de dispneia desproporcional ou fora de proporção, isto é, no caso de um paciente que apresenta anormalidades leves em relação aos testes de função cardíaca e pulmonar em repouso ou a achados de imagem que não explicam de forma convincente a gravidade da dispneia, pelo menos conforme o esperado com base na experiência clínica e na literatura disponível (11).

As principais etiologias da dispneia crônica inexplicada encontradas em centros especializados estão apresentadas na **Tabela 1** (3,4,8,12,13). Esses casos são frequentemente encaminhados a diversos especialistas diferentes que podem conduzir a investigação com abordagens diferentes (e às vezes contrastantes), e muitas vezes não comunicação e colaboração efetiva entre eles a respeito dos achados. Essa situação geralmente resulta em repetidas consultas médicas e testes diagnósticos, sendo os tratamentos atrasados, comprometendo qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

2.1 Ventilação Disfuncional

A Ventilação disfuncional é uma sabida causa de dispneia crônica inexplicada ou desproporcional, de importância e relevância, demonstradas pela sua inclusão na Diretriz de asma da sociedade Britânica de Tórax e Escocesa (15) e Diretriz Global de Iniciativa para Asma (GINA-16). Tem um conceito bastante amplo e ocorre após alteração do padrão bioquímico normal da ventilação resultando em padrões ventilatórios erráticos que provocam sintomas respiratórios ou não respiratórios

crônicos que parecem estar ligados a condições emocionais e gatilhos situacionais como, por exemplo, ansiedade, raiva, tristeza (17). Sabendo-se do complexo mecanismo por detrás da ventilação disfuncional, foi proposta uma Teoria Psicossomática, representada pela Figura 1, para explicar o fenômeno psicofisiológico que ocorre previamente e durante os episódios de respiração errática. O conceito indica que a consciência interoceptiva excessiva (ou seja, pensar muito sobre as sensações corporais) pode levar a efeitos prejudiciais na estabilidade da respiração. Isso pode acontecer porque a respiração não requer nenhuma forma de controle consciente. Por exemplo, durante o exercício, a frequência respiratória e o volume corrente aumentarão naturalmente para fornecer oxigênio suficiente aos músculos em atividade. No entanto, vale ressaltar que o controle autônomo da respiração pode ser suplantado pelo controle consciente. Em outras palavras, os humanos são capazes de regular para cima/para baixo a atividade respiratória conscientemente (18). Os pacientes com ventilação disfuncional apresentam diversos sintomas respiratórios e não respiratórios, incluindo dispneia induzida pelo exercício, falta de ar em repouso, sibilância, estridor, aperto na garganta, suspiros, dor torácica, formigamento, tonturas e fadiga.

Tabela 1. Principais etiologias identificadas em estudos sobre dispneia inexplicada. As doenças cardiopulmonares compreendem dois terços das causas subjacentes.

| Etiologia | Prevalência, % |
|--|----------------|
| Respiratória | |
| Doença “não específica” das vias aéreas | 25-37 |
| Asma | 16-29 |
| Hiper-responsividade das vias aéreas | 25 |
| Doença vascular pulmonar | 5- 17 |
| DPOC | 9-14 |
| Doença pulmonar intersticial | 7-14 |
| Outras | 2-9 |
| Cardiocirculatória | |
| Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica | 6-17 |
| Doença cardíaca isquêmica | 5 |
| Outras | 8 |
| Doenças não cardiopulmonares (menos comum) | |
| Obesidade | 16 |
| Respiração disfuncional | 5-32 |
| Descondicionamento | 3-28 |
| Miopatias | 1-24 |
| Disautonomia | 21 |
| Miscelânea | 2-7 |

Adaptado de Berton DC et. al, 2021 (14)

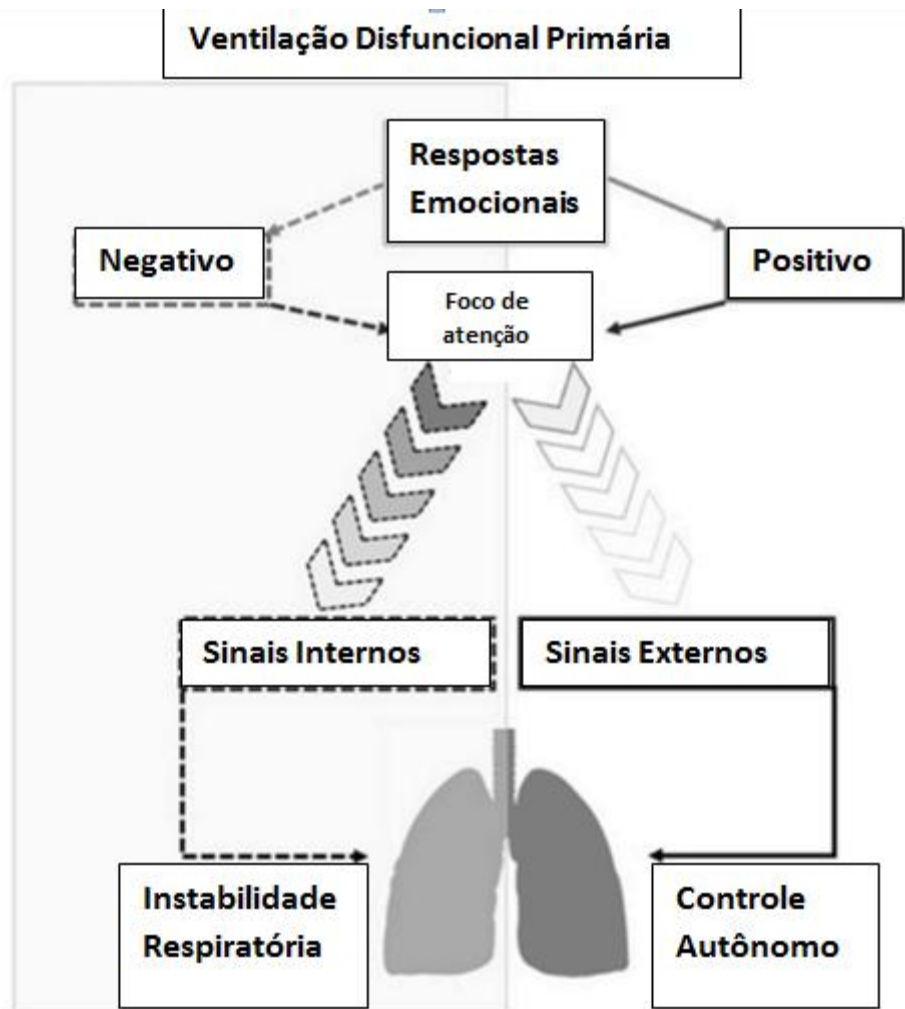


Figura 1. Diagrama representando a Teoria Psicosomática da Ventilação Disfuncional Primária. Adaptado de Vidotto et. al, 2018 (18)

Além da apresentação clínica ampla, o termo em si também é bastante amplo. Uma forma de divisão deste conceito foi proposta (19), representado pela Figura 2. Ele expõe que podem haver alterações de fatores estruturais ou funcionais. Torna-se, portanto importante, por parte do clínico, a conscientização das causas estruturais, como hérnia diafragmática e anormalidades das cordas vocais, onde a intervenção cirúrgica pode ter papel fundamental. O reconhecimento da Laringomalácia induzida pelo exercício com o advento da avaliação laríngea contínua, é outro exemplo para caracterizar a causa da obstrução superior que ocorre durante o exercício intenso representa um significativo avanço nesse setor (20,21).

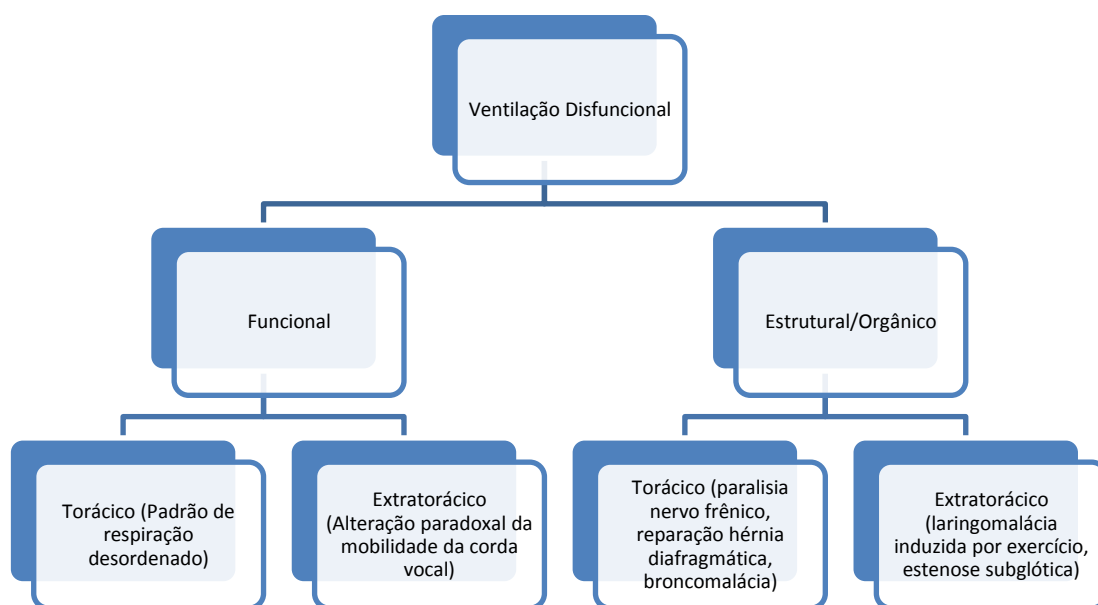


Figura 2. Classificação da Ventilação Disfuncional. Adaptado de Depiazzi J et. al, 2016 (19)

2.1.1 Ventilação Disfuncional Torácica

O papel do diafragma é crítico no desenvolvimento do padrão respiratório desordenado (PRD) se observado na respiração disfuncional torácica. Sabe-se bem que o diafragma é um músculo respiratório com importante papel na estabilização musculoesquelética, mas essa estabilização pode ser alterada por uma mudança na respiração, em resposta a um estresse agudo, por exemplo, caracterizada por padrão rápido, relativamente superficial com pouca contribuição do diafragma. Estudos fluoroscópicos demonstraram que, quando uma pessoa é exposta a estresse emocional, o diafragma se torna achatado, hipertônico e relativamente imóvel, fazendo com que os músculos respiratórios intercostais e acessórios contribuam mais para a respiração (22). A partir desta perspectiva, o desenvolvimento da ventilação disfuncional pode ser visto como uma mudança habitual e aprendida inconscientemente nos padrões normais de respiração, podendo se tornar aparente no repouso ou com esforço, e explicaria a relação com relatos psicológicos (23).

A Hiperventilação é outro termo que está enquadrado na ventilação disfuncional torácica. Ela envolve uma hiperventilação alveolar inapropriada com muito dos

sintomas respiratórios sendo atribuídos a PRD e os sintomas não pulmonares à hipocapnia (23).

2.1.2 Ventilação Disfuncional Extratorácica

Nas causas extratorácicas para ventilação disfuncional estão incluídos o Distúrbio Paradoxal do movimento das pregas vocais (DPMpv) e Laringomalácia induzida pelo exercício (24). O DPMpv ocorre quando há adução intermitente, anormal e paradoxal das pregas vocais com a respiração, causando obstrução variável das vias aéreas superiores que não está relacionada a um déficit permanente na mobilidade das mesmas. Da mesma forma, Laringomalácia induzida pelo exercício é intermitente causando obstrução devido ao colapso dos tecidos supra glóticos durante a inspiração quando o indivíduo está executando exercício vigoroso e gerando grandes pressões intratorácicas negativas (24).

2.1.3 Diagnóstico

Antes do diagnóstico de ventilação disfuncional, o médico deve primeiro excluir ou tratar adequadamente a doença orgânica para só então a ventilação disfuncional ser considerada.

Para o diagnóstico de VD há uma ampla gama de métodos diagnósticos em uso, porém não existe um método padrão-ouro validado sendo aplicado de forma consistente. Abordagens baseadas em questionários, como o questionário de Nijmegen e o questionário de auto avaliação da respiração (SEBQ), são métodos comuns usados para identificar ventilação disfuncional. O Nijmegen é o método mais difundido, apesar de ser projetado apenas para identificar a síndrome de hiperventilação. Ele utiliza uma série de perguntas para identificar com que frequência um paciente experimenta certos sintomas, atribui a cada resposta uma pontuação de 0 a 4 e a pontuação total é calculada. Se esta pontuação estiver acima de 23, um diagnóstico de ventilação disfuncional pode ser considerado provável. Foi proposto que ele representa um escore subjetivo de “queixas respiratórias funcionais” que podem apontar, mas não ser exclusivo para ventilação disfuncional

ou hiperventilação (25). Outros métodos diagnósticos utilizam observação direta e exame por fisioterapeutas experientes, mas requer fisioterapeutas torácicos experientes familiarizados com ventilação disfuncional e as habilidades observacionais e analíticas exigem exposição frequente ao problema para que se acumulem. Assim, pode não ser possível colocar em prática em todos os centros.

Finalmente, o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) incremental em rampa pode ser muito útil para a investigação de dispneia de etiologia desconhecida. Apresenta-se como uma ferramenta única para investigar simultaneamente as respostas fisiológicas e sensoriais durante o exercício, podendo contribuir de maneira decisiva para documentar objetivamente a intolerância ao exercício bem como os principais sintomas associados e encurtar a lista de diagnósticos diferenciais (26). Um grande benefício é que, ao contrário dos questionários e das abordagens baseadas em observação, ele fornece medidas objetivas e plota dados que podem ser analisados diretamente.

2.1.4 Papel do TECP no diagnóstico e avaliação de VD

O TECP inicia com análise na fase de repouso com espirometria, eletrocardiograma, pressão arterial e saturação periférica de oxigênio. Para alguns pacientes, a VD pode ser aparente no repouso. O paciente é solicitado a quantificar sua sensação de falta de ar e fadiga muscular no início do teste, medidas que serão revisitadas no final do teste. Além disso, é feita uma avaliação do estado funcional do sujeito e do nível inicial do condicionamento físico, permitindo que o fisiologista estime uma taxa de rampa de carga de trabalho prevista para usar durante o teste. Subsequentemente, o teste de esforço prossegue para a fase de exercício, normalmente realizada em uma bicicleta estacionária. Isso começa com ciclagem sem carga, seguido de aumento incremental da carga até que o paciente interrompa por sintomas ou o fisiologista pare o teste devido a questões de segurança. Idealmente esse esforço máximo deve ser alcançado após cerca de 8 a 12 minutos de exercício com carga. A resposta fisiológica do paciente ao exercício é monitorada durante todo o exercício e a recuperação subsequente, até que o paciente retorne à sua linha de base. No pico do exercício, o paciente é solicitado a quantificar sua sensação de falta de ar e fadiga muscular. Em pacientes com VD, o fator que leva à

cessação do exercício muitas vezes será a sensação de falta de ar ou “fome de ar” devido ao padrão respiratório ineficiente. Usar o TECP com incremento de rampa máxima para descartar outras causas de dispneia é importante ao investigar VD, pois muitas vezes é um diagnóstico de exclusão.

O TECP possibilita identificar padrões anormais de resposta ao exercício progressivo até a exaustão que podem ser reunidos na caracterização das seguintes categorias sindrômicas: a) esforço submáximo: taxa de trocas gasosa (RER) <1 associada a ampla reserva cronotrópica e ventilatória no pico do exercício; b) obesidade: devido à excessiva massa que deve ser deslocada, observa-se VO_2 de pico dentro da normalidade, porém reduzido quando expresso em função do peso e baixa carga no pico do esforço; c) disfunção na entrega e utilização O_2 caracterizado pela baixa carga de pico e parâmetros de eficiência aeróbia; d) anormalidade da mecânica respiratória demonstrando redução na capacidade inspiratória e VRI atingindo um valor crítico com o progredir do exercício resultando em valores elevados de EILV/CPT e constrição na expansão do volume corrente; e) disfunção da troca gasosa caracterizado por hipoxemia ou hipercapnia ou alteração de outros índices de eficiência da troca gasosa; e, por fim f) ventilação disfuncional. Diversos estudos indicam que até 15% dos indivíduos em investigação de dispneia inexplicada apresentam um padrão respiratório anormal e/ou sinais (e, ocasionalmente, sintomas) indicativos dessa disfunção. As principais características desse padrão são: ventilação errática alternando altos e baixos volumes correntes (VT), frequência respiratória (f) (Figura 3A), dissociação entre ventilação e demanda metabólica indicado por grandes variações dos equivalentes ventilatórios para VCO_2 e VO_2 (Figura 3B) bem como pressões expiratórias finais do O_2 e CO_2 (Figura 3C), RER elevado geralmente, no repouso, e dispneia acentuada, associada a sintomas clássicos de hiperventilação (formigamento, dormência perioral, tontura) - resultantes de vasoconstrição cerebral induzida por hipocapnia com hipoperfusão regional (26).

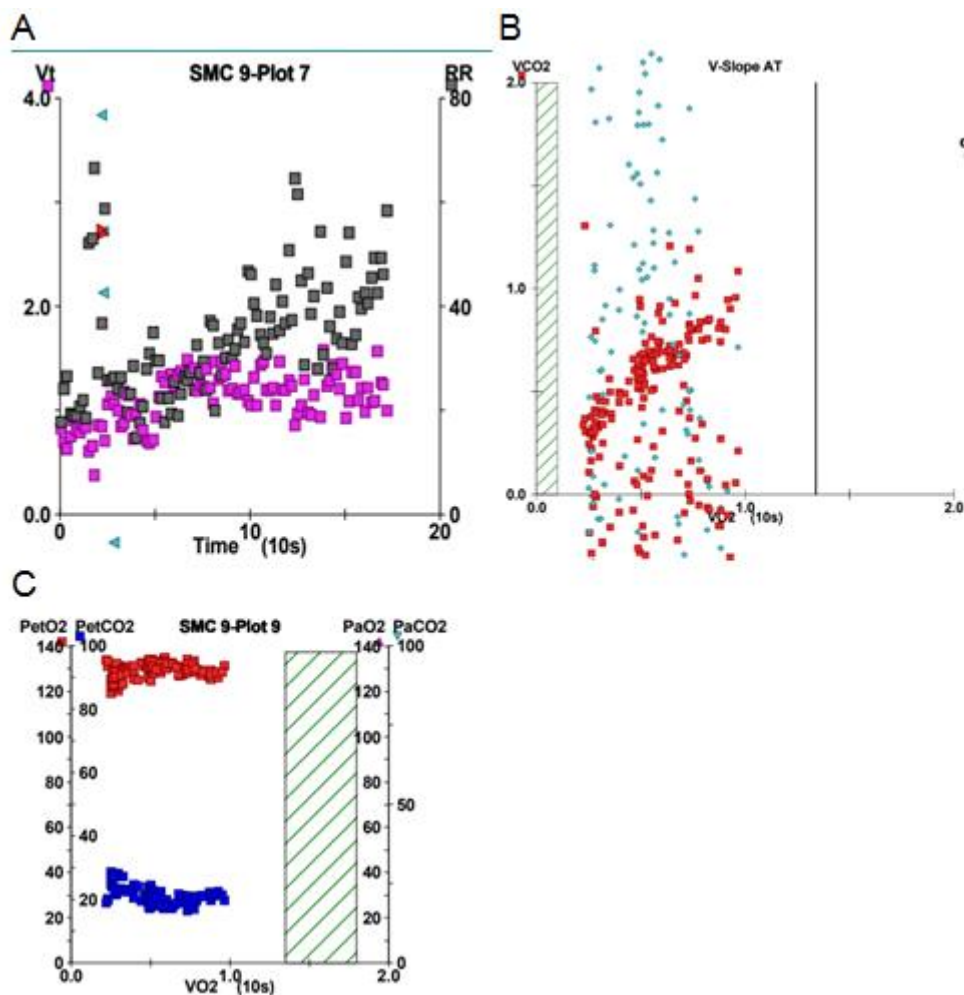


Figura 3. Painéis selecionados de teste de exercício cardiopulmonar incremental para avaliar respostas metabólicas e cardiocirculatórias. Em A-C, mulher de 29 anos, eutrófica, com dispneia (mMRC 3) crônica inexplicada apresenta padrão típico de ventilação disfuncional. Painel A mostra uma ventilação errática alternando altos e baixos volumes correntes (VT) e frequência respiratória (RR). Painel B mostra grandes variações dos equivalentes ventilatórios para VCO_2 e VO_2 . Painel C mostrando reduções e elevações marcadas nas pressões expiratórias finais do O_2 e CO_2 .

3 JUSTIFICATIVA

Dispneia crônica é uma causa frequente de consultas médicas, representando alta morbidade para a população afetada, podendo a VD representar até mais de ¼ das causas. A sua avaliação representa um diagnóstico de exclusão, sem critérios precisos definidos e geralmente ocorrendo após a realização de múltiplos e repetidos exames complementares. Nesse contexto, o TECP representa uma ferramenta atrativa para indicar anormalidades no padrão de respostas sob condições de estresse físico com potencial de sugerir um causa orgânica ou permitir uma conduta mais conservadora e expectante. Entretanto, embora o padrão típico de ventilação disfuncional seja teoricamente bem descrito, não há na prática pontos de corte bem definidos para diferenciar as respostas ventilatórias consideradas normais, nem definição da melhor estratégia de análise dessas variáveis. Além disso, são escassos na literatura estudos que seguiram longitudinalmente os pacientes para confirmar essa condição, avaliar a evolução clínica da sintomatologia e descartar o surgimento de causa(s) alternativa(s) para explicar os sintomas do paciente.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Caracterizar o padrão de resposta ventilatória errática ao exercício bem como demais respostas fisiológicas e sensoriais em indivíduos com dispneia crônica com padrão de ventilação disfuncional ao exercício sem outra causa aparente para justificar a dispneia.

4.2 Objetivos específicos

1) Comparar entre os indivíduos com ventilação disfuncional e controles pareados:

- a variabilidade (pico-nadir) da resposta ventilatória (VE, VT, f , f/VT) no repouso, aquecimento, e a cada 2 minutos durante o exercício, em função do incremento da carga de trabalho (10, 20, 30W e assim sucessivamente até o pico) e do incremento da VE (a cada 10L/min até o pico);

- a demanda ventilatória (VE/VCO₂) e percepção de dispneia em isocarga e isoventilação

2) Estabelecer um ponto de corte na variabilidade da resposta ventilatória no repouso e ao exercício para diferenciar indivíduos com ventilação disfuncional e controles pareados.

3) Avaliar especificamente nos indivíduos diagnosticados como tendo ventilação disfuncional no momento basal e no mínimo 6 meses após a visita índice:

- Grau de dispneia através da Escala modificada *Medical Research Council* (mMRC);

- Averiguar quanto à percepção de saúde relatada pelo paciente, sendo a possibilidade igual, melhor ou pior;

4) Avaliar longitudinalmente em no mínimo 6 meses após a visita índice se o diagnóstico de ventilação disfuncional permanece como principal hipótese pela equipe médica assistente ou se surgiu outro(s) diagnóstico(s) alternativo(s).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento e Participantes

Foi realizada uma Coorte Prospectiva na Unidade de Fisiologia Respiratória da Divisão Respiratória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil). Adultos de ambos os sexos, que realizavam acompanhamento clínico nos ambulatórios da Residência de Pneumologia, Cardiologia e Clínica Médica que fossem encaminhados para investigação de dispneia crônica inexplicada através do TECP, foram rastreados. Foram selecionados para participar aqueles que apresentavam todos os seguintes critérios: 1) padrão respiratório errático com tendência a variação nos parâmetros ventilatórios versus tempo através de inspeção visual; 2) uma clara dissociação entre ventilação e demanda metabólica, indicada por grandes variações de VE/VCO₂, acompanhadas de flutuações semelhantes, mas não cíclicas, de PETCO₂; 3) ausência de quaisquer outros padrões anormais de resposta ao exercício (comprometimento na entrega/utilização de O₂, alteração de mecânica respiratória ou alteração de troca gasosa (14,26)). Os critérios de inclusão também incluíram dispneia persistente (por pelo menos 3 meses) que é clinicamente relevante (pontuação da escala modificada do *Medical Research Council* ≥ 1) e que permaneceu inexplicada após avaliação clínica completa, teste bioquímico básico, hemograma completo, teste de função tireoidiana, teste de função pulmonar no repouso, imagem de tórax e avaliação cardíaca (Eletrocardiograma e/ou Ecocardiograma transtorácico)(14).

Os pacientes estavam clinicamente estáveis por pelo menos 8 semanas antes da inclusão e não estavam envolvidos em treinamento físico regular. As informações antropométricas, demográficas e clínicas foram extraídas da requisição do TECP e do prontuário eletrônico. Os critérios de exclusão incluem a identificação de qualquer diagnóstico clínico que potencialmente justifique a presença e magnitude da dispneia, incapacidade de realizar o TECP, comprometimento cognitivo para realizar os procedimentos do estudo ou fornecer informações clínicas.

Os pacientes incluídos, portanto, receberam um diagnóstico provisório de VD após a conclusão do TECP e com base em investigações complementares acima mencionadas. Eles foram acompanhados por, no mínimo, 12 meses com avaliação

clínica e espirometria de repetição. Se um diagnóstico alternativo para a dispneia, além da VD, se tornasse aparente também estava entre os critérios de exclusão. Controles saudáveis recrutados da comunidade que se disponibilizaram a participar, pareados de acordo com idade, sexo e índice de massa corporal (IMC), foram incluídos para comparação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (nº 2018-0586).

5.2 Função Pulmonar no repouso

Espirometria, Volumes Pulmonares estáticos e a capacidade de Difusão Pulmonar por monóxido de carbono (DLCO) foram realizados com um sistema computadorizado (CPF®, Eric Jaeger GmbH; Wüerzburg, Alemanha) de acordo com as normas internacionalmente recomendadas.

5.3 Teste de exercício cardiopulmonar

Os testes de exercício foram realizados em cicloergômetro com freio eletrônico (Corival®; Lode, Groningen, Holanda). A calibração do gás foi realizada antes de cada teste de acordo com as instruções do fabricante. Medidas padrão de ventilação minuto (VE), frequência respiratória (f), volume corrente (Vt), consumo de oxigênio (VO₂), produção de dióxido de carbono (VCO₂) e frequência cardíaca (FC) foram coletadas respiração a respiração e resumidas como média de 20 segundos (Vmax Encore®, Carefusion; Yorba Linda, EUA). A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi medida continuamente por oximetria de pulso (TakaokaOxicap®, São Paulo, Brasil). A falta de ar e fadiga nas pernas foram questionadas a cada 2 minutos usando a escala de Borg de 10 pontos (Tabela 2).

O protocolo de exercício incluiu um período de repouso estável de 5 minutos, uma pedalada sem carga de 2 minutos subsequente, seguida por uma fase de exercício incremental de 5-10W/minuto (pacientes) ou 10-15W/minuto (controles) selecionada para garantir que a sessão de exercício durasse entre 8-12 minutos até a exaustão voluntária; a frequência de pedalada foi mantida em torno de 60 rotações por minuto (27).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO RACIONAL TEÓRICO

1. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321–340
2. Parshall MB et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52
3. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med*. 1989;149:2277–2282
4. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest* 1994;105:168– 174
5. Staats BA. Dyspnea – heart or lungs? *Int J Cardiol* 1993;19:13-17
6. Shiber JR, Santana J. Dyspnea. *Med Clin North Am*. 2006; 90(3):453-479
7. Kovelis D et al. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol* 2008;34(12):1008-18
8. Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-1537
9. DePaso, W.J., Winterbauer, R.H., Lusk, J.A., Dreis, D.F., and Springmeyer, S.C. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest*. 1991; 100: 1293–1299
10. Gillespie DJ, Staats BA. Unexplained dyspnea. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):657-663. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61344-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61344-5)
11. O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):471-499. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.014>
12. Frostad A, Søyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30- year follow-up. *J Intern Med*. 2006;259(5):520-529. <https://doi.org/>
13. Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1190-1199. <https://doi.org/10.1177/2047487317709605>
14. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200406
15. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>. p70.
16. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf.

17. Gilbert, C. (1998). Emotional sources of dysfunctional breathing. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2, 224–230
18. Vidotto LS, Bigliassi M, Jones MO, Harvey A and Carvalho CRF (2018) Stop Thinking! I Can't! Do Attentional Mechanisms Underlie Primary Dysfunctional Breathing? *Front. Physiol.* 9:782
19. Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea. *Breathe* 2016; 12: 120-129
20. Nielsen EW, Hull JH, Backer V. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2030–2035
21. Norlander K, Christensen PM, Maat RC, et al. Comparison between two assessment methods for exercise-induced laryngeal obstructions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 425–430
22. Courtney R. The functions of breathing and its dysfunctions and their relationship to breathing therapy. *Int J OsteopathMed* 2009; 12: 78–85
23. Barker N, Everard ML. Getting to grips with 'dysfunctional breathing'. *PaediatrRespir Rev* 2015; 16: 53–61
24. Shembel AC, Sandage MJ, Verdolini Abbott K. Episodic laryngeal breathing disorders: literature review and proposal of preliminary theoretical framework. *J Voice* 2016
25. J. VAN DIXHOORN AND H. FOLGERING. THE NIJMEGEN QUESTIONNAIRE. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00001–2015
26. Neder, J.A., Berton, D.C., Rocha, A., et al., 2018. Abnormal patterns of response to incremental CEPT. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al., eds. *ClinicalExerciseTesting (ERS Monograph)*. Sheffield: EuropeanRespiratorySociety; 34-58
27. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *EurRespir Rev.* 2019;28(154)
28. Neder JA, Hirai DM, Jones JH, Zelt JT, Berton DC, O'Donnell DE. A 56-Year-Old, Otherwise Healthy Woman Presenting With Light-headedness and Progressive Shortness of Breath. *Chest.* 2016;150(1):e23-7

7 ARTIGO

Characterization of the erratic breathing pattern during exercise testing in patients with dysfunctional breathing

Nathalia BS Mendes MD,¹Danilo C Berton MD PhD,¹

¹ **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Rio Grande do Sul (Brazil)**

Financial support: Incentive Fund of Research (FIPE; Brazil) of Hospital de Clinicas de Porto Alegre [grant number: 2018-0586]; DCB receives a research fellowship from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) [grant number: 304061/2019-0]. The funding source(s) had no involvement in the study design, analysis of data and decision to submit the article for publication.

Conflict of interest statement: All authors report no relationships that could be interpreted as a conflict of interest.

The content of the manuscript was partially presented in the International Congress of European Respiratory Society 2020

Running Title: Detecting erratic ventilation in DB

Abstract

BACKGROUND: Dysfunctional breathing (DB) is a frequent cause of chronic unexplained dyspnea in specialized centers. Notwithstanding, it is poorly characterized and without a definite etiology. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is uniquely poised in this context not just to assess the probability of a cardiorespiratory underlying condition but also to determine the existence of an erratic ventilatory behavior usually observed in patients with DB.

METHODS: A prospective cohort was conducted with patients presenting with clinically relevant (modified Medical Research Council scale score ≥ 1) persistent dyspnea (for at least 3 months) that remained unexplained after clinical assessment, basic biochemical testing, complete blood count, thyroid function testing, pulmonary function testing (PFT), and chest imaging. They performed a baseline incremental cardiopulmonary Exercise Test (CPET) and were followed up for, at least, 12 months for clinical reevaluation and repeated spirometry. DB was defined by the presence of 1) alternating surges in ventilatory parameters by visual inspection; and 2) absence of any other abnormal pattern of exercise response. Ten matched controls according

to age, sex, and body mass index (BMI), without clinically-relevant comorbidities were included for comparison. Ventilatory responses were obtained on a breath-by-breath basis and averaged as arithmetic means of 20s. Amplitudes of breathing pattern variation (Δ =higher 20s-lower 20s values) at rest, 2^{sd} min of unloaded cycling, and 3rd min of loaded exercise were compared between groups.**RESULTS:** From the first consecutive 63 patients referred for chronic unexplained dyspnea investigation, 23 fulfilled the criteria for exertional DB without any identifiable cardiopulmonary disease. Three additional patients were excluded during the follow-up due to the detection of diseases that could explain or, at least, contribute to the dyspnea: 2 with interstitial lung disease and one with pulmonary hypertension. Patients presented with lower peak O₂ uptake (86(69-96) vs 110(101-126) %pred) and higher ventilation ventilation($\dot{V}E$)-carbon dioxide output peak (39(37-44)vs 30(27-32)L/L) compared to controls. A Δ breathing frequency (f) higher than 4.5 and 3.5 breaths/minute at rest and unloaded exercise, respectively, represented the optimal cut-off to discriminate patients from controls. Similarly, a $\Delta \dot{V}E$ higher than 4.1 L/min at the 3rd minute of loaded exercise pointed out to the presence of erratic ventilation. Of note, dyspnea was significantly higher than controls for a given workload but similar when considered in isoventilation.

CONCLUSIONS: This is the first frame of reference helping the practitioner to judge the presence of an erratic breathing pattern during incremental CPET in dyspneic patients with DB. This data also confirmed the presence of excessive exertional ventilation and suggested that the main reason for exertional dyspnea is increased inspiratory neural drive rather than ventilatory constraint.

Keywords: Dyspnea, Exercise Test, Respiration, Hyperventilation.

Introduction

Dyspnea that remains unexplained after a thorough clinical assessment represents a significant burden for patients and caregivers. Although there are very sparse data on the prevalence and impact of unexplained dyspnea from population-based studies, persistent breathing discomfort represents a diagnostic challenge associated with relevant patient-centered outcomes including survival and health-related quality of life.(1) The importance of the correct diagnosis of the underlying(s) condition(s) is obvious given the beneficial impact of targeted interventions for symptom relief and quality of life.

Among the most common causes of chronic unexplained dyspnea assessed in specialized centers(2-5), dysfunctional breathing (DB) ranges from 5-32%.(6) It is also a prevalent condition associated with airway disease ($\approx 24\%$)(7)and even more frequent in patients with difficult to control or severe asthma ($\approx 30\text{-}50\%$).(8, 9)In primary care, it was estimated to affect one in every ten subjects, mainly in women and asthmatics.(10) (Thomas M-PCRJ 2005).

DB, however, is a poorly understood condition with controversial etiology. Consequentially, several different terminologies have been used loosely and interchangeably in the literature, including, but not limited to, functional breathing disorder, breathing pattern disorder, behavioral or psychogenic breathlessness, and hyperventilation syndrome.(11, 12) Ultimately, DB has been used to describe a collection of conditions presenting with breathing disorders where chronic changes in breathing pattern result in dyspnea and other non-respiratory symptoms that cannot be fully explained by organic disease.(11, 12)

As there is no formal definition and gold standard diagnostic method, diagnosis is often made using questionnaire-based techniques or following assessment by expert physiotherapists and clinicians. A major problem with this practice is the weak or even absence of correlation among the several instruments available(13) and the excessive dependence on expert opinion to characterize the disordered breathing pattern.(14)

In this context, cardiopulmonary exercise testing (CPET) may be used not only to turn down the probability of a cardiorespiratory etiology but also to detect the erratic ventilatory behavior usually included in the construction to determine DB as a potential cause for exertional dyspnea. Currently, there is limited and largely

uncontrolled evidence that dyspnea related to an abnormal breathing pattern may be improved by breathing retraining.(15, 16) An accurate and standardized diagnosis is the first step for adequate planning of clinical trials. In the particular case of DB, it can also provide significant reassurance and relief of anxiety occasionally enough to reduce the magnitude and frequency of the symptoms.(11)

This study aimed, therefore, to compare the variability of the ventilatory parameters at different moments during a standard incremental CPET between patients and matched controls to characterize the breathing pattern disorder associated with DB. In addition, we aimed to confirm that these patients also present with 1) excessive exercise ventilation without other evidence of gas exchange impairment, and 2) heightened inspiratory neural drive as evidenced by an increased dyspnea–submaximal work rate but unaltered dyspnea–isoventilation relationship.(6, 17, 18)

Material and Methods

Study design and Subjects

A prospective cohort was conducted in the Respiratory Physiology Unit, Respiratory Division of Hospital de Clinicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil). Adults of both sexes referred for CPET investigation of chronic unexplained dyspnea were screened. Those presenting with all the following criteria were selected to participate: 1) an erratic breathing pattern with a trend to alternating surges in ventilatory parameters against time by visual inspection; 2) a clear dissociation between ventilation and metabolic demand as indicated by large variations in $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ accompanied by similar, but noncyclical, fluctuations in $PETCO_2$; 3) absence of any other abnormal patterns of exercise response (O_2 delivery/utilization impairment; mechanical ventilatory impairment; and/or gas-exchange impairment. (6, 17) Inclusion criteria also included persistent dyspnea (for at least 3 months) that is clinically relevant (modified Medical Research Council scale score ≥ 1) and remained unexplained after thorough clinical assessment, basic biochemical testing, complete blood count, thyroid function testing, pulmonary function testing (PFT), chest imaging and cardiac assessment (electrocardiogram and/or transthoracic echocardiogram).(6) Participants were clinically stable for at least 8 weeks before inclusion and were not involved in regular exercise training at

enrollment. Anthropometric, demographic, and clinical information was extracted from CPET requisition and electronic medical records. Exclusion criteria include identification of any clinical diagnosis potentially justifying the presence and magnitude of dyspnea, inability to perform CPET, cognitive impairment to perform the study procedures, or to provide clinical information.

The included patients, therefore, received a provisional diagnosis of DB after completion of CPET and based on unremarkable above-mentioned complementary investigations. They were followed up for, at least, 12 months with clinical evaluation and repeated spirometry. If an alternative diagnosis for exertional dyspnea beyond DB became apparent was also among the exclusion criteria. Matched controls according to age, sex, and body mass index (BMI), without clinically-relevant comorbidities were included for comparison. This study was approved by the institutional Research Ethics Committee (Nº 2018-0586).

Resting Pulmonary Function Testing

Spirometry, static lung volumes and lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) were performed with a computerized system (CPF[®], Eric Jaeger GmbH; Würzburg, Germany) according to internationally recommended standards.

Cardiopulmonary exercise testing

The exercise tests were performed on an electronically braked cycle ergometer (Corival[®]; Lode, Groningen, Netherlands). Gas calibration was performed before each test according to the manufacturer's instructions. Standard measurements of minute-ventilation ($\dot{V}E$), breathing frequency (f), tidal volume (V_T), oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$), and heart rate (HR) were collected breathe-by-breathe and summarized as means of 20seconds (Vmax Encore[®], CareFusion; Yorba Linda, USA). Arterial oxyhemoglobin saturation (SpO_2) was continuously measured by pulse oximetry (Takaoka Oxicap[®], São Paulo, Brazil). Shortness of breath and leg effort was questioned every 2 min using the 10-point Borg scale.

The exercise protocol included a steady-state resting period of 5 minutes, a subsequent 2-minute unloaded pedaling, followed by an incremental exercise phase of 5-10W/min (patients) or 10-15W/min (controls) selected to ensure the exercise bout

lasted between 8-12 minutes until volitional exhaustion; pedaling frequency was maintained around 60 revolutions per minute.(19)

Statistical analysis

Continuous data were presented as mean \pm SD or median [interquartile range] according to data distribution, and categorical data as number (%). Variables were compared by χ^2 tests, unpaired student t-test, or Mann-Whitney U test as appropriate. To compare the exertional breathing pattern ($\dot{V}E$, f , VT , f/VT) between patients and controls the amplitudes of changes (Δ =higher 20s-lower 20s values) during the last minute of rest, the 2nd min of unloaded cycling, and the 3rd min of loaded exercise were compared between groups. Receiver operating characteristics(ROC) curve analyses selected the optimal threshold values at each moment (rest, unloaded, and light exercise) to differentiate the groups when breathing patterns were significantly different ($p < 0.05$). Sensitivity and specificity at relevant cut-off points were calculated. Exercise testing parameters were analyzed within and between groups at rest and common standardized work rates and ventilation using a generalized estimating equation model with post hoc Bonferroni adjustment for multiple comparisons. Follow-up parameters were compared from baseline with the Wilcoxon Test. The SPSS package (v. 18, Chicago, USA) was used for the statistical analyses.

Based on pilot analyses from our Lab showing ΔVT values (peak-nadir differences for means of 20 s) in the 3rd minute of loaded incremental exercise of $0.32 \pm 0.27L$ in patients and $0.08 \pm 0.12L$ in controls, considering the recruitment of 2:1, α and β values of 5 and 20%, respectively, the calculated sample size was 14 patients with dysfunctional breathing and 7 controls. Considering potential losses, we decided to enroll 20 patients and 10 controls.

Results

Initially, 63 patients were referred with complaints of unexplained chronic dyspnea, of which 8 were excluded because they had CPET within the normal range, 5 because they presented a pattern of obesity and 27 patients because they presented one or more of the patterns of organic disease (O_2 delivery/utilization impairment; mechanical ventilatory impairment; and/or gas-exchange impairment) to

CPET. The remained 23 fulfilled the criteria for exertional DB without any identifiable cardiopulmonary disease. Three additional patients were excluded during the follow-up due to the detection of diseases that could explain or, at least, contribute to the dyspnea: 2 with interstitial lung disease and one with pulmonary hypertension.

These twenty patients continued on the follow-up, which was performed at a median of 33.5 (28.5-37) months after the first referral, resulting in the flowchart represented by figure 1.

The clinical and pulmonary function characteristics at rest of the 20 patients are shown in Table 1. These patients had the following magnitude of dyspnea at the first visit, according to the modified *Medical Research Council* (mMRC) dyspnea scale: four (20%) patients had a score of 1, nine (45%) patients with score 2, seven (35%) with score 3 or more. They presented a Tiffenau ratio (VEF1/CVF) lower than controls, but within the normal range for their predicted.

Table 2 shows the peak and lactate threshold (LA) results in CPET. All patients met maximal effort criteria, but at the cost of a greater increment in respiratory rate, resulting in greater ventilatory inefficiency (higher VE/VCO₂ peak, $p < 0,05$) and hyperventilation (higher peak RR, higher RR/Vt ratio, $p < 0,05$, with lower PetCO₂, $p < 0,001$).

Analysis of ventilatory variables at three different moments of CPET (rest, unloaded cycling and between third and fourth minutes of exercise) showed a Δ breathing frequency (f) higher than 4.5 and 3.5 breaths/minute at rest and unloaded exercise, respectively, represented the optimal cut-off to discriminate patients from controls. Similarly, a $\Delta \dot{V}E$ higher than 4.1 L/min at the 3rd minute of loaded exercise pointed out to the presence of erratic ventilation (Table 3).

Table 4 presents six graphs that translate the results of the Generalized Estimated Equations (GEE) analysis into isoload and isoventilation, demonstrating that patients had a higher respiratory rate ($p < 0,05$) and, consequently, greater ventilation for the same work demand ($p < 0,05$). Along with the remaining finding of dissociation between ventilation and metabolic demand throughout the test (higher VE/VCO₂ in isoloads) ($p < 0,05$). The variable RER (Respiratory Exchange Ratio) also remained higher since the beginning of the exercise to pre-peak loads when compared to controls ($p < 0,05$). Undoubtedly, they had the repercussion of a greater burden of dyspnea for the same work demand from the beginning of the exercise

until moments before the peak ($p < 0,05$). Of note, dyspnea was similar when considered in isoventilation.

In the follow-up reassessment, which took place at a median of 33.5 (28.5-37) months after the first visit, patients didn't presented new diagnosis to justify their respiratory symptoms and/or clinical treatments, only five patients reported a worsening in their health perception, of these, four repeated lung function at rest without showing significant changes in relation to their baseline exam.

Discussion

Our data moved a step forward to objectively characterize the erratic breathing pattern described in patients with DB (20) using a tool available in clinical practice. In the context of chronic or out-of-proportion chronic dyspnea without a cardiopulmonary abnormal response to exercise,(6, 17) excessive f and $\dot{V}E$ variability above the suggested thresholds at standardized moments during CPET may be helpful to point out the presence of DB. A concomitant comprehensive clinical evaluation and careful follow-up can close the bundle for a confident diagnosis. The impact on clinical practice beyond cost savings and appropriate forwarding for next steps includes reassurance for the patient, family, and caregivers regarding the nature of what is happening, which may be important for the adequate management of this condition.(21)

DB is still underdiagnosed by most clinicians. The lack of a consistent definition and classification system probably contributes to this reality. A chaotic breathing pattern during exercise with a trend of alternating surges of low and high ventilatory variables in a background of fast respiratory rate is usually described among the main features in patients with DB.(6, 18, 22) Notwithstanding, there is no definite, objective, measurable, and/or standardized criteria to define it. Breathing pattern clinical assessment tools have been developed but are restricted to a few studies involving very specialized assessors that still need further work to determine interobserver and within-subject variability as well as clinical validation.(8, 14) Objective strategies to quantify the breathing pattern disorder usually observed in DB were also assessed with specific technologies such as rib cage inductance and structured light plethysmography.(14, 23) These techniques, however, often require specialist technical expertise and equipment. More recently, mathematical modeling

to quantify statistical unpredictability (approximate entropy) of ventilatory variables acquired during incremental CPET was able to differentiate controls from patients with DB.(24) In agreement with previous findings demonstrating a poor relationship between a breathing pattern assessment tool at rest and a questionnaire to identify complaints of hyperventilation,(8) approximate entropy had a poor association with resting dyspnea and this questionnaire.(24)

Although quantitative and having the potential to be easily automated, this method is still restricted to research (24-27) without a clear clinical meaning of its values.

To date, the diagnosis of erratic ventilation during exercise testing is based on pattern recognition of the data liable to subjective interpretation. CPET also allows the detection of pathophysiological cause(s) of exertional breathlessness that could not be demonstrated by assessments at rest. Unlike the observation-based approaches, CPET gives objective measurements and plots data that can be directly analyzed. Our approach, therefore, gathers clinical easily understandable, and friendly derived objective thresholds to identify a disordered breathing pattern with additional advantages of CPET: 1) rule out other abnormal exercise response patterns as a vital step in the workup for DB; and identify ancillary findings typically observed in these patients: (6, 17, 18) 2) a high respiratory exchange ratio (RER) (usually, but not always, from rest); 3) excessive exertional ventilation documented by a steep $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope and nadir $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$; and 4) a high dyspnea burden for a given WR in the presence of unaltered dyspnea– $\dot{V}E$ relationship.

Excessive exertional ventilation is usually attributable to the fast f already from rest that increases inappropriately quickly in early exercise while V_T remains essentially unchanged. This results in increased dead space ventilation with kinetic alteration of several exertional variables.(20) A fast and superficial breathing pattern also partially explains the low end-tidal CO_2 pressure ($PETCO_2$) commonly observed in these cases. Frequent sighing usually occurs in the middle of this rapid shallow breathing, generating a chaotic and irregular breathing pattern,(11) with highly variable ventilatory parameters (f , V_T , $\dot{V}E$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $PETCO_2$) observed against time. In this context, data points appear scattered rather than linear, obviating the need for adequate smoothing of the data to avoid analyzing spurious outliers measured breath-by-breath. Since the breathing pattern disorder (hyperventilation,

erratic ventilation, and/or periodic sighing) may disappear later in exercise as the subject becomes more focused on the activity,(18) we choose to contrast periods of smoothed 20 seconds data (peak minus nadir) during the initial phases of CPET (rest, unloaded, and light exercise). The steadier ventilatory response with progressive exercise compared to rest indicate partial restoration of normal physiologic control mechanisms.(1)

An increase in dyspnea–WR relationship without an out-of-proportion increase in dyspnea relative to $\dot{V}E$ reflects a commensurate increase in dyspnea relative to the respiratory pump's output, suggesting that the underlying mechanism is rather proportional to the drive and not critically influenced by lung mechanics. In other words, a high $\dot{V}E$ for a given demand ($\dot{V}CO_2$) identifies a potentially important source of ventilatory stimulation of inspiratory neural drive and dyspnea. Considering that a plethora of conditions including, but not limited to, syndromes of increased pulmonary artery resistance and heart failure, a careful clinical assessment was performed to exclude these conditions before the symptoms were imputed to DB.(1, 20) Special care was also taken to differentiate DB from the cyclic fluctuations in ventilation and gas exchange of the periodic breathing (Cheyne-Stokes) occasionally seen in patients with cardiocirculatory impairment.(18)

While we were successful in our intent to differentiate patients from controls, the thresholds to characterize the erratic breathing pattern need validation in larger prospective clinical populations also considering the investigation of other data smoothing strategies and/or moments during the CPET. Moreover, there is no unquestionable “gold standard” comparator for the diagnosis of DB. To mitigate this limitation, we only included patients with chronic unexplained dyspnea with typical features of DB during exercise (erratic ventilation plus dissociation between ventilation and metabolic demand) without any other clinical diagnosis that could full or partially explain the magnitude of dyspnea. Given that mild abnormalities may pass unnoticed in a single observation, we followed up with these participants for several months, not only to discard the emergence of a previously undiagnosed condition but also to assess the evolution of their dyspnea and lung function.

Idiopathic (“primary”) hyperventilation syndrome remains the most popular type of DB, but it should not be taken as synonymous.(11) In fact, hyperventilation is supposed to be less common than DB due to its typical superficial breathing

pattern,i.e., most of the “extra” ventilation is wasted in the dead space and does not reach the alveoli. It is not surprising, therefore, that many patients with dysfunctional breathing do not present with hyperventilation (reduced arterial CO₂ pressure) and accompanying extrapulmonary symptoms.(17) Consequentially, the diagnosis of DB was not based on questionnaires more devoted to assessing the subjective symptoms of hyperventilation (28) nor routine evaluation of arterial blood gas analyses was performed.

Conclusions

This data provides objective thresholds to characterize the erratic breathing pattern during incremental CPET in patients with DB. We expect that this strategy will prove useful to improve our capacity to assess different strategies aiming to correct this ventilatory dysfunction focusing on the effects on breathing parameters and their association with clinical outcomes.

References

1. O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):471-99.
2. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med.* 1989;149(10):2277-82.
3. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest.* 1994;105(1):168-74.
4. Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(11):1190-9.
5. DePaso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest.* 1991;100(5):1293-9.
6. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol.* 2021;47(1):e20200406.
7. Veidal S, Jeppegaard M, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. *Respir Med.* 2017;123:42-7.

8. Todd S, Walsted ES, Grillo L, Livingston R, Menzies-Gow A, Hull JH. Novel assessment tool to detect breathing pattern disorder in patients with refractory asthma. *Respirology*. 2018;23(3):284-90.
9. Sedeh FB, Von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Petersen US, Vest S, et al. The impact of dysfunctional breathing on the level of asthma control in difficult asthma. *Respir Med*. 2020;163:105894.
10. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J*. 2005;14(2):78-82.
11. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016;25(141):287-94.
12. Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea. *Breathe (Sheff)*. 2016;12(2):120-9.
13. Courtney R, Greenwood KM, Cohen M. Relationships between measures of dysfunctional breathing in a population with concerns about their breathing. *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15(1):24-34.
14. Courtney R, van Dixhoorn J, Cohen M. Evaluation of breathing pattern: comparison of a Manual Assessment of Respiratory Motion (MARM) and respiratory induction plethysmography. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(2):91-100.
15. Courtney R, van Dixhoorn J, Greenwood KM, Anthonissen EL. Medically unexplained dyspnea: partly moderated by dysfunctional (thoracic dominant) breathing pattern. *J Asthma*. 2011;48(3):259-65.
16. Jones M, Harvey A, Marston L, O'Connell NE. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD009041.
17. Neder JA, Berton DC, Rocha A, Arbex FF, Alencar MC, Degani-Costa LH, et al. Abnormal patterns of response to incremental CPET. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, Ward SA, editors. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*: European Respiratory Society; 2018.
18. Ionescu MF, Mani-Babu S, Degani-Costa LH, Johnson M, Paramasivan C, Sylvester K, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Assessment of Dysfunctional Breathing. *Front Physiol*. 2020;11:620955.
19. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154).
20. Neder JA, Hirai DM, Jones JH, Zelt JT, Berton DC, O'Donnell DE. A 56-Year-Old, Otherwise Healthy Woman Presenting With Light-headedness and Progressive Shortness of Breath. *Chest*. 2016;150(1):e23-7.
21. Courtney R. The functions of breathing and its dysfunctions and their relationship to breathing therapy *International Journal of Osteopathic Medicine*. 2009;12(3):78-85.
22. Neder JA, Rocha A, et al. Abnormal patterns of response to incremental CPET. In: Palange P, LP, Neder JA, et al, editor. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*: European Respiratory Society; 2018. p. 34–58.
23. Parreira VF, Vieira DS, Myrrha MA, Pessoa IM, Lage SM, Britto RR. Optoelectronic plethysmography: a review of the literature. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(6):439-53.

24. Bansal T, Haji GS, Rossiter HB, Polkey MI, Hull JH. Exercise ventilatory irregularity can be quantified by approximate entropy to detect breathing pattern disorder. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;255:1-6.
25. Skinner JE, Molnar M, Vybiral T, Mitra M. Application of chaos theory to biology and medicine. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992;27(1):39-53.
26. Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit.* 1991;7(4):335-45.
27. Veiga J, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Airflow pattern complexity and airway obstruction in asthma. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111(2):412-9.
28. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res.* 2015;1(1).

Table 1. Clinical and physiological characteristics at baseline

| | Patients (n=20) | Controls (n=10) |
|---|------------------|-------------------|
| Male/Female, n | 5/15 | 4/6 |
| Age, yrs | 53.5 ± 14.1 | 51.7 ± 12.6 |
| Weight, kg | 76.8 ± 16.4 | 77.5 ± 17.7 |
| Height, cm | 166 ± 6 | 166 ± 11 |
| BMI, kg/m ² | 27.6 ± 5.6 | 27.9 ± 4.7 |
| Smoking history, pack-years | 46 ± 26 | - |
| Modified MRC dyspnea scale, 0–4 | 2 (2–3) | 0 (0–0)* |
| Pulmonary Function post-bronchodilator | | |
| FEV ₁ , L | 2.67 ± 0.53 | 3.13 ± 0.83 |
| FEV ₁ , % predicted | 90 ± 14 | 101 ± 7 |
| FVC, L | 3.35 ± 0.69 | 3.93 ± 1.06 |
| FVC, % predicted | 92 ± 16 | 102 ± 9 |
| FEV ₁ /FVC | 79 (75–82) | 80 (77–82)* |
| TLC, L | 5.62 ± 0.99 | 5.91 ± 1.27 |
| TLC, % predicted | 103 ± 17 | 108 ± 12 |
| FRC, L | 3.17 ± 0.80 | 2.92 ± 0.77 |
| FRC, % predicted | 101 ± 30 | 96 ± 17 |
| RV, L | 2.39 ± 0.72 | 1.99 ± 0.62 |
| RV, % predicted | 128 ± 42 | 110 ± 20 |
| RV/TLC, % | 40 (24–49) | 21 (15–25)* |
| DL _{CO} , mmol/(min*kPa) | 7 ± 3 | 6 ± 1 |
| DL _{CO} , % predicted | 72 ± 12 | 76 ± 9 |
| DL _{CO} /VA, mmol/(min*kPa*L) | 1.39 (1.23–1.52) | 1.26 (1.10–1.31)† |
| VA, (L) | 4.50 ± 0.82 | 4.99 ± 0.39 |

Values are presented as mean ± SD or median (range) unless otherwise noted. □

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; DL_{CO} = diffusing capacity for carbon monoxide; FEV₁ = forced expired volume in first second; FRC = functional residual capacity; FVC = forced vital capacity; IC = inspiratory capacity; mMRC = modified Medical Research Council; % pred = percent of predicted; RV = reserve volume; SpO₂ = oxygen saturation as measured by pulse oximetry; ΔSpO₂ = SpO₂ nadir minus SpO₂ rest; TLC = total lung capacity;

* P<0.05

† P<0.001

Table 2. Metabolic, Ventilatory, Cardiac, and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing

| Variables | Pacientes (n=20) | Controles (n=10) |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| <u>Workload</u> , watts | 74 (55 – 100) | 139 (108 – 153)* |
| $\dot{V}O_2$, L/min (% pred) | 1.3 (1.0 – 1.7) (86 (69 – 96)) | 1.9 (1.6 – 2.4)* (110 (101 – 126))† |
| $\dot{V}O_2$, mL/kg/min | 18 (14 – 21) | 24 (21 – 31)* |
| $\dot{V}CO_2$, mL/min | 1.4 (1.0 – 1.7) | 2.1 (1.8 – 2.5)† |
| \dot{V}_E , L/min | 57 ± 17 | 65 ± 18 |
| \dot{V}_E /MVV | 0.57 ± 0.13 | 0.56 ± 0.10 |
| f , breaths/min | 40 (31 – 49) | 32 (28 – 37)* |
| HR, bpm (% pred) | 128 (120 -146) (83 (79 – 93)) | 159 (152-172)* (107 (89 – 113))* |
| V_T , L | 1.33 (1.07 – 1.69) | 2.01 (1.71 – 2.49)* |
| f/V_T , % | 25 (21 – 43) | 16 (12 – 21)* |
| RER | 1.08 ± 0.10 | 1.13 ± 0.09 |
| EELV, L | 3.11 ± 0.92 | 2.76 ± 0.29 |
| EILV, L | 4.57 ± 0.99 | 5.10 ± 1.02 |
| IRV, L | 1.10 ± 0.38 | 1.08 ± 0.61 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, L/L | 39 (37 – 44) | 30 (27 – 32)* |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ nadir, L/L | 37 ± 6 | 26 ± 3 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ Slope, L/L | 35 (33 – 38) | 25 (24 – 28) |
| $P_{ET}CO_2$, mmHg | 31 (28 – 33) | 38 (35 – 41)† |
| IC, L | 2.64 (1.94 – 2.92) | 2.70 (2.44 – 4.29)* |
| ΔIC , L | -0.11 (-0.25 – 0.05) | 0.19 (-0.09 – 0.44)* |
| O ₂ pulse, mL/beats | 10.3 ± 2.9 | 12.5 ± 3.9 |
| $\Delta\dot{V}O_2/\Delta work$, mL/min/watts | 10 (9 – 12) | 11 (10 – 12)* |
| SpO ₂ , % | 98 ± 1 | 97 ± 1 |
| Dyspnea, Borg units | 5.5 (4.0 – 9.0) | 5.5 (3.0 – 9.0) |
| <u>Leg discomfort</u> , Borg units | 7.0 (5.0 – 10.0) | 8.5 (4.0 – 9.0) |
| Anaerobic Threshold | | |
| $\dot{V}O_2$, L/min | 0.82 ± 0.15 | 1.19 ± 0.55 |
| $\dot{V}O_2$, % | 52 ± 11 | 72 ± 26 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ L/L | 38.5 ± 5.6 | 26.8 ± 3.2 |

Data are presented as mean ± SD or percentiles 25-75. All responses were recorded at peak exercise. □

Abbreviations: %pred = % of predicted; HR= heart rate; IC= inspiratory capacity; ΔIC = change in IC from rest to peak exercise; IRV= inspiratory reserve volume; EELV= end-expiratory lung volume; EILV= end-inspiratory lung volume; f = breathing frequency; O₂ pulse= oxygen pulse; $P_{ET}CO_2$ = partial pressure of end-tidal carbon dioxide; RER= respiratory exchange ratio; SpO₂= oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; \dot{V}_E = minute ventilation; $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide production; V_T = volume tidal; Slope $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ = ventilatory equivalent for carbon dioxide.

* $P < 0.05$

† $P < 0.001$

Table 3.

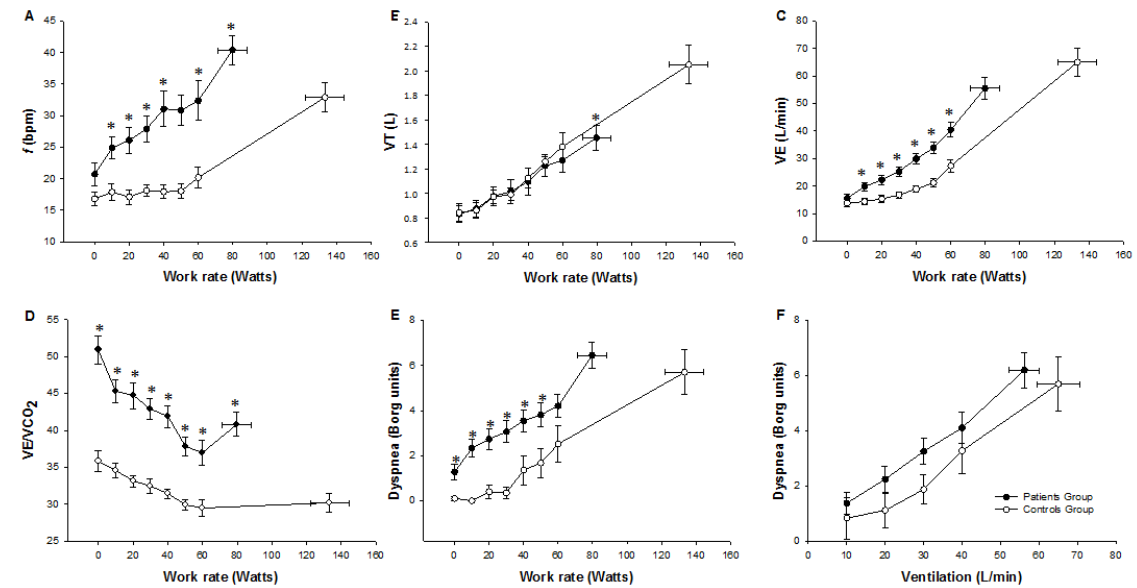
| Variables | Patients (n=20) | Controls (n=10) | Optimal cutoff | Youden Index | AUC (CI 95%) |
|---|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| Rest | | | | | |
| Δf , bpm | 6 (4 – 12) | 3 (2 – 4)* | 4.5 | 0.550 | 0.830 (0.673 – 0.987) |
| ΔV_T , L | 0.42 ± 0.41 | 0.40 ± 0.33 | - | - | - |
| $\Delta f/V_T$, bpm/L | 7 (3 – 12) | 2 (1 – 3)* | 4.9 | 0.750 | 0.720 (0.526 – 0.914) |
| $\Delta \dot{V}_E$, L/min | 5.68 ± 3.44 | 3.54 ± 1.96 | - | - | - |
| Freewheel | | | | | |
| Δf , bpm | 5 (4 – 7) | 3 (2 – 4)* | 3.5 | 0.850 | 0.800 (0.626 – 0.974) |
| ΔV_T , L | 0.32 ± 0.28 | 0.29 ± 0.30 | - | - | - |
| $\Delta f/V_T$, bpm/L | 5 ± 5 | 4 ± 4 | - | - | - |
| $\Delta \dot{V}_E$, L/min | 5.48 ± 3.94 | 3.21 ± 2.52 | - | - | - |
| 3rd min loaded exercise | | | | | |
| Δf , bpm | 7.21 ± 4.31 | 3.10 ± 1.92 | - | - | - |
| ΔV_T , L | 0.37 ± 0.24 | 0.35 ± 0.20 | - | - | - |
| $\Delta f/V_T$, bpm/L | 4 (6 – 2) | 1 (0.5 – 3)* | 1.3 | 0.442 | 0.742 (0.559 – 0.925) |
| $\Delta \dot{V}_E$, L/min | 6 (4 – 13) | 3 (2 – 7)* | 4.1 | 0.489 | 0.729 (0.507 – 0.950) |

Data are presented as mean ± SD or percentiles 25-75. Δf =breathing frequency (maximum – minimum);

ΔV_T = volume tidal (maximum – minimum); $\Delta \dot{V}_E$ = minute ventilation (maximum – minimum);

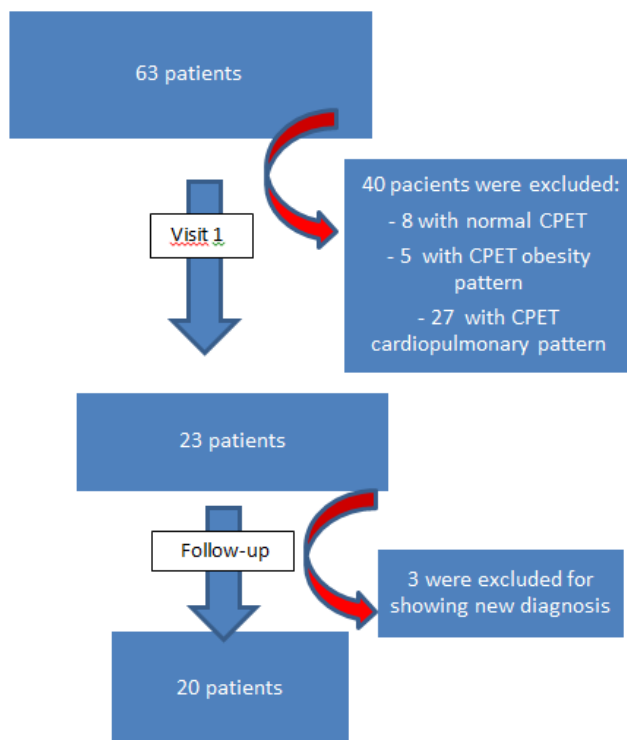
* $P < 0.05$

Figure 1. Ventilatory and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing analyzed throughout Generalized Estimated Equations (GEE) analysis



* $p < 0,05$

Figure 2. Flowchart of patients follow-up



8 CONCLUSÃO

Em nosso estudo foi reafirmado, já demonstrado na literatura, o padrão respiratório errático dos pacientes com VD, através de maior variabilidade (nadir-pico) das variáveis respiratórias (VE, Vt, f, f/Vt) no repouso, aquecimento, e carga leve de exercício. Nossa abordagem também estabeleceu pontos de corte na variabilidade dessas variáveis, auxiliando na identificação de um padrão respiratório desordenado.

Como consequência desse padrão, pudemos observar que os mesmos apresentaram uma maior demanda ventilatória (VE/VCO₂) e maior percepção de dispneia em isocarga durante todo o teste até cargas pré-pico na presença de relação dispneia-VE inalterada.

Os 20 pacientes com VD, na visita¹, apresentavam a seguinte magnitude de dispneia, de acordo com a escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC): quatro (20%) tiveram pontuação 1, nove (45%) tiveram pontuação 2, sete (35%) tiveram pontuação 3 ou mais.

Na reavaliação de seguimento, que ocorreu em uma mediana de 33,5 (28,5-37) meses após a primeira consulta, os pacientes não apresentaram novo diagnóstico para justificar seus sintomas respiratórios, permanecendo a VD como principal hipótese. Apenas cinco pacientes relataram piora na percepção de saúde, destes, quatro puderam repetir a espirometria em repouso sem apresentar alterações significativas em relação ao exame inicial.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos dados avançaram na caracterização objetiva do padrão respiratório errático descrito em pacientes com VD. No contexto de dispneia crônica ou desproporcional sem resposta cardiopulmonar anormal ao exercício, a variabilidade excessiva de f e VE acima dos limiares sugeridos em momentos padronizados durante o TECP pode ser útil para apontar a presença de VD.

Esses resultados vão permitir padronizar a definição de ventilação errática e avaliar a associação com outros desfechos clínicos (qualidade de vida, questionários de ansiedade, depressão), comparar também a investigação de outras estratégias de suavização de dados e/ou momentos durante o TECP, além de possibilitar comparação entre centros para o acompanhamento de coortes e de intervenções.

10 ANEXOS

10.1 Escala modificada de BORG

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

10.2 Índice de dispneia modificado do *Medical Research Council*

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

11 APÊNDICES

11.1 Pôster apresentado em congresso internacional: 2021 ERS

International Congress

Objective criteria to characterize an erratic breathing pattern in dyspnoeic patients undergoing cardiopulmonary exercise testing

Nathalia B. S. Mendes¹, Talmir Ribeiro Nolasco¹, Franciele Plachi¹, Ricardo Gass¹, Marcelo Nogueira², Marcelo B Gazzana¹, J Alberto Neder², Danilo C Berton¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

²Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University, Kingston, ON, Canada.

³Santa Casa de Porto Alegre, Rio grande do Sul, Brazil.

Introduction

Dysfunctional ventilation refers to a set of respiratory disorders with chronic changes in the breathing pattern resulting in dyspnea. The diagnostic criteria include 1) erratic ventilation alternating high and low tidal volumes (VT) and respiratory rate (f); 2) dissociation between ventilation and metabolic demand; and 3) severe dyspnea. Notwithstanding, the exact characterization of erratic breathing is uncertain

Methods

All participants performed cycling incremental cardiopulmonary exercise test. Ventilatory responses were collected breath-by-breath and recorded as means of 20s. The breathing pattern amplitude (Δ =higher 20s-lower 20s values) at rest, 2nd min of unloaded cycling, and 3rd min of loaded exercise were compared between patients with dysfunctional breathing (without any associated clinical disorder that could affect exercise capacity) and age- and gender-matched controls.

ERS EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

Main Finding

Conclusions

A frame of threshold values was provided to identify erratic breathing pattern in the context of dysfunctional breathing

Results

Patients presented lower peak O₂ uptake and higher ventilation (VE)-carbon dioxide output slope and dyspnea burden compared to controls. From all breathing pattern amplitude comparisons, only Δf and $\Delta f/VT$ at rest, and Δf , $\Delta f/VT$, and ΔVE at 3rd min of loaded exercise were significantly higher in patients. The optimal cutoff values (Youden index) to predict erratic ventilation using ROC curve analyses are demonstrated in the **Table**.

| Variables | Patients | Controls | Optimal cutoff | AUC (95%CI) |
|--|----------|----------|----------------|-------------------------|
| Rest | | | | |
| Δf , bpm | 5 [4] | 3 [2]* | 3 | 0.713 (0.519 - 0.862)** |
| $\Delta f/VT$, bpm/L | 7 [10] | 3 [5]* | 4.8 | 0.725 (0.532 - 0.871)** |
| 3rdmin loaded exercise | | | | |
| Δf , bpm | 9 [8] | 3 [2]* | 5 | 0.753 (0.558 - 0.833)** |
| $\Delta f/VT$, bpm/L | 5 [5] | 2 [2]* | 3.3 | 0.774 (0.581 - 0.907)** |
| ΔVE , L/min | 7 [3] | 3 [5]* | 3.4 | 0.778 (0.584 - 0.909)** |

Data are presented as median [interquartile range] or AUC (confidence interval 95%)

Abbreviations:

* p<0.05 between patients and controls

** p<0.05 for AUC in ROC curve analysis

11.2 Parecer consubstanciado da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS E SENSORIAIS AO EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM DISPNEIA CRÔNICA SECUNDÁRIA À VENTILAÇÃO DISFUNCIONAL

Pesquisador: Danilo Cortazi Bertoni

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03096218.1.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO INSTITUTO DE PESQUISAS ECONÔMICAS FIPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.097.790

Apresentação do Projeto:

Projeto que visa caracterizar o padrão de resposta ventilatória errática ao exercício bem como demais respostas fisiológicas e sensoriais em indivíduos com dispneia crônica com padrão de ventilação disfuncional ao exercício sem outra causa aparente para justificar a dispneia.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o padrão de resposta ventilatória errática ao exercício bem como demais respostas fisiológicas e sensoriais em indivíduos com dispneia crônica com padrão de ventilação disfuncional ao exercício sem outra causa aparente para justificar a dispneia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Endereço: Rua Itamar Bionatto 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.097.790

de desconforto durante a coleta de sangue arterializado.

Benefícios: Os participantes do estudo terão como benefícios as informações sobre sua capacidade de exercício e possíveis fatores limitantes. Isso poderá indicar áreas de intervenção que sejam capazes de promover melhora nos sintomas e qualidade de vida dos pacientes. Na presença de alterações nos exames realizados, será comunicado o médico assistente do paciente e os resultados dos exames serão disponibilizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal, com posterior seguimento clínico longitudinal (6-12 meses) com a equipe assistente (Anexo 10.8) para acompanhar a evolução da queixa de dispneia bem como a interpretação da equipe para explicar esse sintoma.

Na visita 1 serão revisados critérios de inclusão/exclusão, aplicado o QN, Questionário BDI, Questionário mMRC, Questionário de Beck, mensurado a força muscular respiratória e realizado Teste de Exercício Cardiorrespiratório (TECP) com protocolo incremental. A avaliação clínica e exames complementares disponíveis (radiografia de tórax, teste de função respiratória em repouso, hemograma completo, gasometria arterial e ecocardiograma) será obtida do registro de prontuário do acompanhamento assistencial conforme critérios de investigação a critério da equipe médica assistente.

Os indivíduos serão divididos em 2 grupos:

Grupo 1 (G1) indivíduos apresentando ventilação disfuncional e

Grupo 2 (G2) indivíduos controle, sem dispneia ou outra condição clínica que potencialmente possa causar dispneia e intolerância ao exercício.

O G2 realizará somente um 1 visita basal, composta por TECP incremental, espirometria, mensuração da força muscular respiratória e aplicado o QN, Questionário BDI, Questionário mMRC, Questionário de Beck.

A amostra será obtida por conveniência, de forma consecutiva, recrutando os indivíduos avaliados nos diversos ambulatórios do Serviço de Pneumologia, de ambos os gêneros, maiores de 18 anos. Serão incluídos no estudo indivíduos que apresentem dispneia crônica sem causa aparente, estabilidade clínica, capazes de realizar exercício em bicicleta, e que assinem o Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE) após terem recebido os devidos esclarecimentos. Serão excluídos os indivíduos com diagnósticos estabelecidos de doenças pulmonares, cardiovasculares ou neuromusculares que possam reduzir a capacidade de exercício.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: csp@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.097.790

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.062.615 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 13/12/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE casos de 13/12/2018, TCLE controles de 10/10/2018 de e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 30 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.097.790

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1229293.pdf | 13/12/2018 18:51:47 | | Aceito |
| Orçamento | orcamento.docx | 13/12/2018 18:51:19 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_pacientes.docx | 13/12/2018 18:51:05 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| Cronograma | cronograma.docx | 13/12/2018 18:29:08 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| Outros | Resposta_Emenda_Projeto.docx | 13/12/2018 18:27:32 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoDB.doc | 13/12/2018 18:27:23 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | delegacao.pdf | 04/11/2018 08:19:10 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_rosto.pdf | 19/10/2018 15:06:16 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_controles.docx | 10/10/2018 19:34:55 | Danilo Cortozi Berton | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

