

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Gustavo dos Santos Ribeiro

**Ventilação periódica durante o
exercício: análise de diferentes
critérios de diagnóstico e de
intervenções sobre a
morbimortalidade e respostas ao
exercício**

Porto Alegre

2022

Gustavo dos Santos Ribeiro

**Ventilação periódica durante o
exercício: análise de diferentes
critérios de diagnóstico e de
intervenções sobre a
morbimortalidade e respostas ao
exercício**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Karsten

Porto Alegre

2022

RESUMO

Introdução: A ventilação periódica durante o exercício (EOV) é uma alteração caracterizada por oscilações na ventilação minuto (VE), frequentemente vista na insuficiência cardíaca. Seu diagnóstico é baseado na interação entre amplitude, comprimento do ciclo e duração da oscilação. Entretanto, não há consenso sobre a definição de EOV mais indicada. Sua complexidade e diversidade limita o uso deste marcador na prática clínica. Além disso, quantificar a variabilidade da VE (vVE) pode contribuir na identificação precoce do fenômeno e o exercício físico pode amenizar as oscilações observadas no padrão ventilatório. **Objetivos:** (E1) Desenvolver uma ferramenta para auxiliar e padronizar a identificação da EOV. (E2) Caracterizar o perfil clínico dos pacientes utilizando três definições distintas do fenômeno, comparando a prevalência, a sensibilidade e especificidade para desfechos adversos em dois anos. (E3) Analisar a vVE, testar sua sensibilidade e especificidade para desfechos adversos a médio prazo, comparando-a com a abordagem dicotômica. (E4) Verificar o efeito do exercício na reversão da EOV. **Métodos:** (E1) Cinco definições dicotômicas, duas abordagens alternativas, uma técnica para suavizar o sinal e estatísticas básicas foram incorporadas em uma interface desenvolvida no LabVIEW. Dois avaliadores independentes testaram a confiabilidade da ferramenta. (E2) Dados de 233 pacientes foram analisados retrospectivamente para identificar a presença de EOV utilizando as definições de Ben-Dov, Corrà e Leite. Os dados foram agrupados em EOV-positivo ou negativo e, posteriormente, analisados por testes apropriados para determinar a prevalência, perfil clínico, sensibilidade e especificidade para prever desfechos adversos em dois anos. (E3) Dados de 233 pacientes foram usados para calcular a vVE durante o teste cardiopulmonar de esforço. O ponto de corte para triagem de risco, sensibilidade e especificidade para eventos adversos foi determinada pela curva ROC. Os dados foram agrupados em alta e baixa vVE. O perfil clínico e a taxa de sobrevida foi analisada por testes apropriados. Em seguida, os dados foram agrupados e analisados utilizando a abordagem cruzada. (E4) Uma busca de alta sensibilidade foi realizada adotando os critérios: (P) pacientes com EOV, (I) exercício físico, (C) *single-arm* e (O) reversão de EOV. Os estudos elegíveis foram selecionados e sintetizados por revisores independentes. **Resultados:** (E1) A ferramenta desenvolvida apresentou alta reprodutibilidade para identificar EOV ($\kappa > 0,83$). (E2) A prevalência de EOV foi maior nas definições de Ben-Dov e Corrà comparada à Leite (17,2% vs 9,4%). Os casos positivos identificados por Corrà exibiram um risco 3x maior de resultados adversos. Ben-Dov apresentou risco 2x maior. (E3) A vVE demonstrou maior sensibilidade para prever eventos adversos a médio prazo que a abordagem dicotômica (94,3 vs 37,1). Pacientes com baixa vVE e EOV exibiram um risco 3 e 7x maior de desfechos adversos que pacientes com baixa ou alta variabilidade sem EOV. (E4) O exercício físico mostrou-se eficaz para reverter casos de EOV (~70% dos casos). **Conclusão:** A definição de Corrà foi a única definição clássica que previu eventos adversos a médio prazo. A vVE apresentou resultados similares à abordagem dicotômica, sugerindo ser uma técnica promissora para ser incorporada à prática clínica. O exercício físico foi efetivo para reverter casos de EOV.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Teste de Esforço; Respiração Periódica; Prognóstico; Reabilitação Cardíaca; Exercício Físico.

ABSTRACT

Background: Exercise oscillatory ventilation (EOV) is an alteration characterized by fluctuations in minute ventilation (VE), often seen in heart failure. Its diagnosis is based on the interaction between amplitude, cycle length and duration of the oscillation. However, there is no consensus on the most appropriate definition of EOV. Its complexity and diversity impair the use of this marker in clinical practice. In addition, quantifying the VE variability (vVE) can contribute to the early phenomenon identification and exercise can alleviate the oscillations observed in the ventilatory pattern. **Aims:** (E1) Develop a tool to assist and standardize the EOV identification. (E2) To characterize the clinical profile of patients using three different definitions of the phenomenon, comparing the prevalence, sensitivity, and specificity for adverse outcomes in 2-years. (E3) To analyze vVE, test sensitivity and specificity for adverse outcomes in the middle term, comparing it with the dichotomous approach. (E4) Check the effect of the exercise on the EOV reversal. **Methods:** (E1) Five dichotomous definitions, two alternative approaches, a technique to smooth the signal and basic statistics were incorporated into an interface developed in the LabVIEW. Two independent reviewers tested the tool's reliability. (E2) Data from 233 patients were analyzed retrospectively to identify the EOV presence using the definitions of Ben-Dov, Corrà and Leite. Data were pooled into EOV-positive or negative, and subsequently analyzed by appropriate tests to determine the prevalence, clinical profile, sensitivity, and specificity to predict adverse outcomes at 2-years. (E3) Data from 233 patients were used to calculate vVE during cardiopulmonary exercise testing. The cut-off point for risk screening, sensitivity and specificity for adverse events was determined by the ROC curve. Data were grouped into high and low vVE. The clinical profile and survival rate were analyzed by appropriate tests. Then, the data were pooled and analyzed using the cross-over approach. (E4) A high-sensitivity search was performed adopting the following criteria: (P) EOV patients, (I) exercise, (C) single-arm, and (O) EOV reversal. Eligible studies were selected and synthesized by independent reviewers. **Results:** (E1) The developed tool showed high reproducibility to identify EOV ($\kappa > 0.83$). (E2) The EOV prevalence was higher in the definitions of Ben-Dov and Corrà compared to Leite (17.2% vs 9.4%). The positive cases identified by Corrà exhibited a 3x greater risk of adverse outcomes. Ben-Dov had a 2x greater risk. (E3) The vVE showed greater sensitivity to predict adverse events in the middle term than the dichotomous approach (94.3 vs 37.1). Patients with low vVE and EOV exhibited a 3 and 7x greater risk of adverse outcomes than patients with low or high variability without EOV. (E4) Exercise proved to be effective in reversing EOV cases (~70% of cases). **Conclusion:** Corrà's definition was the only classic definition that predicted adverse events in the middle follow-up. The vVE showed similar results to the dichotomous approach, suggesting that it is a promising technique to be incorporated into clinical practice. The exercise was effective to reverse the EOV cases.

Keywords: Cardiology; Cardiovascular Diseases; Exercise Test; Periodic Breathing; Prognosis, Cardiac Rehabilitation.