UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAUDE

RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM REPOUSO E NO EXERCÍCIO E SEU PAPEL COMO FATOR DE RISCO E DE PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

SERGIO HENRIQUE RODOLPHO RAMALHO

Brasília 2021

Ramalho, Sergio Henrique Rodolpho
RR165r RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM REPOUSO E NO EXERCÍCIO E SEU PAPEL COMO FATOR DE RISCO E DE PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA / Sergio Henrique Rodolpho Ramalho; orientador Gerson Cipriano Junior; co orientador Graziella França Bernardelli Cipriano. -- Brasília, 2021.
173 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Disfunção pulmonar. 3. Teste de exercício. 4. Espirometria. 5. Fatores de risco. I. Cipriano Junior, Gerson , orient. II. Cipriano, Graziella França Bernardelli, co-orient. III. Título.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAUDE

RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM REPOUSO E NO EXERCÍCIO E SEU PAPEL COMO FATOR DE RISCO E DE PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Sergio Henrique Rodolpho Ramalho

Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Área de Concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde.

Linha de Pesquisa: Saúde, Funcionalidade, Ocupação e Cuidado.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior.

Coorientadora: Profª. Drª. Graziella França Bernardelli Cipriano

Brasília 2021

RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM REPOUSO E NO EXERCÍCIO E SEU PAPEL COMO FATOR DE RISCO E DE PROGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Sergio Henrique Rodolpho Ramalho

Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Aprovada em 2 de julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

_____

Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior
Presidente
Universidade de Brasília

_____

Profª. Drª. Renata Rodrigues Teixeira de Castro
Examinador Externo
Universidade de São Paulo

_____

Prof. Dr. André Luís Pereira de Albuquerque
Examinador Externo
Universidade de São Paulo

_____

Prof. Dr. Alexandre Anderson de Souza Munhoz Soares
Examinador Interno
Universidade de Brasília

_____

Prof. Dr. Emerson Fachin Martins
Examinador Suplente
Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

“I`ve learned that people will forget what you said, people will forget what you did, but people will never forget how you made them feel” Maya Angelou

Se antes queria “mudar o mundo”, a experiência nos mostra que sabedoria mesmo tem aquele que é capaz de mudar a si mesmo. O “eu” de seis anos atrás talvez não reconheceria o “eu” de hoje em termos de o quanto de conhecimento, aprendizado e crescimento foram incorporados, apesar dos princípios serem os mesmos. A grande motivação talvez seja essa, desaprender e reaprender sempre, em um gradiente constante. E no final, esse talvez seja o legado para quem vem depois de mim.

Pessoalmente, motivação, tem outro significado. Isso tudo só tem sentido se as pessoas que amo estejam representadas neste esforço. Dedico esta tese e todo o seu propósito para minha família. Minha esposa para sempre Kelb, minhas amadas crianças Malu e Nina. Parece meio paradoxal que tenhamos que nos afastar um pouco para que esse trabalho aconteça... Mas agradeço muito todo o amor e compreensão e, principalmente, por influenciarem minhas escolhas. A luta contra o tempo, é injustificável, e sem em elas - Kelb, Malu e Nina - isso tudo não passaria de um enorme desperdício de energia. Com elas, talvez, humildemente, eu possa continuar a transformar a mim mesmo.

AGRADECIMENTOS

Uma tese não pertence ao autor, mas a todos aqueles que tornaram ela, e tudo que ela representa, possível.

Agradeço a Deus por demonstrar seu amor infinito, apesar de nossa pequenez e nossas imperfeições.

Agradeço enormemente a minha família. Parceiras de um sonho, um projeto de vida. Kelb Bousquet Santos, Malu Santos Ramalho e Nina Santos Ramalho, meu oxigênio, a quem dedico não só este trabalho, mas toda a minha existência. Obrigado pelo amor incondicional. Que aventura incrível pudemos viver. Malu e Nina, que essa experiência possa fundamentar as suas escolhas.

Agradeço, sempre, aos meus pais, Mario Sergio Ramalho e Maria Aparecida Rodolpho Ramalho, pela formação de meu caráter, exemplos de perseverança, resiliência, criatividade infinita e, sem dúvida amor no mais profundo dos significados. E ao meu irmão Thiago Rodolpho Ramalho, exemplo de parceria, companheirismo, sintonia e luta. A distância física dói, mas nunca afastou nossos corações. Obrigado por terem me ensinado (e ainda ensinam) que juntos podemos chegar muito mais longe, como anjos com uma só asa.

Às minhas avós e avôs, Lourdes e Mario, Terezinha e Júlio, toda a minha admiração e respeito. Todos filhos de imigrantes, gente simples que são os pilares sobre os quais esse Brasil foi construído. Vó Lourdes era servente escolar que virou uma das maiores vendedoras da Avon com todos os prêmios possíveis, com um coração que cabia o mundo todo. Vô Mario, filho de comerciante que mal sabia ler, e que virou editor voluntário da Folha da Tarde, corrigindo os textos antes da publicação, e quem me apresentou nada menos que Júlio Verne. Vô Júlio, cortador de cana, colono de usina, pedreiro, sanfoneiro, artista da vida que trabalhava três turnos por dia para dar educação para suas filhas, com um amor infinito. Vó Terezinha, ajudou a cuidar dos 7 irmãos, costureira e administradora da casa, exemplo de resiliência. Se chego aqui hoje, é porque honro os legados desses queridos ilustres construtores da história.

"Desenvolvimento" é "tirar o envolvimento", sair da casca. Zona de conforto deve ser momentos de pegar fôlego, impulso... Professor, mentor, orientador, amigo, enfim estar com pessoas que te desenvolvem e te tiram da zona de conforto é absolutamente necessário para que um projeto vire uma realidade. Tive oportunidades de sair totalmente da casca durante o doutorado, tendo crescido como pessoa, como profissional, como pai. Sem essas pessoas, nada disso teria acontecido:

- Ao Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior e à Profª. Drª. Graziella França Bernardelli Cipriano, pelas oportunidades, desafios, colaborações e contribuições para este trabalho. Agradeço de

forma inestimável a parceria, a confiança e o apoio. Obrigado por dizer sim a um aluno que seis anos atrás, não sabia nem fazer um teste-t. Este “sim” mudou minha carreira.

- Ao Dr. Amil M. Shah, professor da Harvard Medical School e médico do Brigham and Women’s Hospital, meu orientador no período sanduíche. Se pudesse usar apenas uma palavra para defini-lo, seria generosidade. Obrigado por todas os desafios, aceitando minhas infinitas limitações e alavancando minhas potencialidades. Obrigado por acreditar e dar suporte para que pudesse atingir níveis acadêmicos que eu mesmo nunca achei possível. Espero um dia poder retribuir.

Aos amigos do Serviço de Clínica Médica do Hospital Sarah, em especial Dr. Edson Marcio Negrão, Dra. Daniela Sebestyan Martins Ribeiro, Dra. Luciana Pinto Valadares e Dr. Guilherme José da Nóbrega Danda pela parceria e disponibilidade.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiorrespiratória, pelo apoio e confiança mútuos, pavimentando o presente, visando construir o futuro. Em especial, à Profª. Drª. Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima, pela enorme generosidade e exemplo de resiliência e atenção com quem mais necessita.

Obrigado ao paciente, pela confiança e doação de inestimável valor, para que saibamos usar sua informação para melhorar o seu próprio cuidado e o de tantos outros pacientes que se beneficiarão de tamanha generosidade.

Aos profissionais de saúde que não perderam a dádiva de “importarem-se”, valorizando a ciência e os valores daqueles que são o substrato de seu trabalho; que mantém seus propósitos mesmo exauridos, não só pelo trabalho diário triplicado pela pandemia mas exaustos por tentar desfazer a epidemia de irracionalidade e pseudociência. Coragem!

“Não basta a leitura sem a unção, não basta a especulação sem a devoção, não basta a pesquisa sem maravilhar-se; não basta a circunspecção sem o júbilo, o trabalho sem a piedade, a ciência sem a caridade, a inteligência sem a humildade, o estudo sem a graça”
São Boaventura 1218.

SUMÁRIO

		PÁGINA
	LISTA DE QUADRO E TABELAS	XI
	LISTA DE FIGURAS	XIII
	LISTA DE ABREVIAÇÕES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS	XIV
	RESUMO	XV
	ABSTRACT	XVI
1.	**APRESENTAÇÃO: ORGANIZAÇÃO GERAL DO TRABALHO**	15
2.	**INTRODUÇÃO**	17
2.1	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1.1.	**Prevalência de doenças pulmonares e doenças cardiovasculares**	17
2.1.2	**Disfunção pulmonar subclínica e doença cardiovascular**	21
2.1.3	**Relação da disfunção pulmonar com disfunção cardiovascular e doença subclínica**	23
2.1.4.	**Mecanismos potenciais subjacentes que relacionam a disfunção pulmonar à doença cardiovascular**	25
2.1.5	**Resumo dos principais achados da literatura**	26
2.2	JUSTIFICATIVA	27
3.	**ESTUDO 1: ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO E ESTRUTURA CARDÍACAS E A INCIDÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA E REDUZIDA EM IDOSOS: O ESTUDO ARIC**	30
3.1.	INTRODUÇÃO	30
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3.3	MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.3.1	**População do Estudo**	32
3.3.2	**Características Clínicas**	33
3.3.3.	**Avaliação da função pulmonar**	33
3.3.4	**Avaliação da Estrutura e Função Cardíacas**	34
3.3.5.	**Incidência de insuficiência Cardíaca após a 5ª visita**	34
3.3.6.	**Análise Estatística**	35
3.4.	RESULTADOS	36
3.4.1.	**Características da população**	36
3.4.2	**Padrão Ventilatório Obstrutivo**	37
3.4.3.	**Padrão ventilatório restritivo**	41
3.5	DISCUSSÃO	46
3.5.1.	**Limitações**	49
3.6.	CONCLUSÃO ESTUDO 1	49
4.	**ESTUDO 2: RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E FORÇA INSPIRATÓRIA COM CAPACIDADE AERÓBICA E PROGNÓSTICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**	51
4.1.	INTRODUÇÃO	51

4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
4.3.	MATERIAIS E MÉTODOS	54
4.3.1.	**População do estudo e características clínicas**	54
4.3.2	**Avaliação da função pulmonar e força respiratória**	54
4.3.3.	**Teste de esforço cardiopulmonar**	55
4.3.4.	**Eventos incidentais**	56
4.3.5.	**Abordagem estatística**	56
4.4.	RESULTADOS	57
4.4.1	**Características da população**	57
4.4.2	**VEF_1/CVF**	59
4.4.3.	**Percentual da CVF prevista**	64
4.5.	DISCUSSÃO	65
4.5.1	**Função pulmonar em repouso e relação com variáveis funcionais**	65
4.5.2.	**Função pulmonar e prognóstico cardiovascular**	66
4.5.3	**Limitações**	68
4.6.	CONCLUSÃO ESTUDO 2	69
5.	**CONSIDERAÇÕES FINAIS**	70
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES	84
	APÊNDICE A: Tabelas suplementares ao Estudo 1	84
	APÊNDICE B: Tabelas suplementares do Estudo 2	93
	ANEXOS	99
	ANEXO A: Manuscrito submetido referente ao Estudo 1	99
	ANEXO B: Qualis e Normas de publicação do periódico – Estudo 1	128
	ANEXO C: Manuscrito aceito referente ao Estudo 2	132
	ANEXO D: Qualis e Normas de publicação do periódico – Estudo 2	159
	ANEXO E: Aprovação do projeto no Comitê de Ética em pesquisa	163
	ANEXO F: Atividades cientifico-acadêmicas desenvolvidas durante o doutorado	164
	ANEXO G: Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior de agosto de 2017 a dezembro de 2018	169

LISTA DE QUADRO E TABELAS

		PÁG.
QUADRO	Principais estudos que abordam as relações clínicas e subclínicas entre a função pulmonar e cardíaca.	19
Tabela 1	Características de todos os participantes que compareceram a 5ª Visita do Estudo ARIC (n=6538).	36
Tabela 2	Características demográficas e clínicas da população estudada conforme os quartis da relação VEF1/CVF, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC 5 (n=3834)	37
Tabela 3	Padrões ecocardiográficos da população estudada conforme os quartis da relação VEF1/CVF, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3834)	39
Tabela 4	Associação da função pulmonar na 5ª visita do Estudo ARIC com a incidência de insuficiência cardíaca (tempo mediano de acompanhamento de 5,6 anos), incluindo IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e com fração de ejecção reduzida (ICFER) e com mortalidade por qualquer causa (tempo mediano de acompanhamento de 5,7 anos).	41
Tabela 5	Características demográficas e clínicas da população conforme os quartis do percentual da CVF prevista, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3325).	43
Tabela 6	Padrões ecocardiográficos da população estudada conforme os quartis do percentual da CVF prevista, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3325)	44
Tabela 7	Proporção da mediação de covariáveis nos modelos de regressão de Cox para associação do percentual previsto da CVF (por 10 unidades de redução) e incidência de insuficiência cardíaca.	45
Tabela 8	Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111).	58
Tabela 9	Relação dos parâmetros espirométricos (por aumento de 10 unidades) com a função cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca.	60
Tabela 10	Associação de parâmetros espirométricos com a incidência do desfecho combinado (mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco, ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda; 22 eventos) entre portadores de insuficiência cardíaca (n=111), acompanhados por mediana de 2,3(percentil 25-75 2,2-2,6) anos.	62
Tabela suplementar 1	(ESTUDO 1) Parâmetros ecocardiográficos da população do estudo, conforme a relação com a razão VEF_1/CVF contínua na 5ª Visita do Estudo ARIC	84

Tabela suplementar 2	(ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança da relação VEF_1/CVF (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3476).	85
Tabela Suplementar 3	(ESTUDO 1) Associação da mudança na função pulmonar (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013, com a incidência de insuficiência cardíaca (tempo mediano de acompanhamento de 5,6 anos), incluindo IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e com fração de ejecção reduzida (ICFER) e com mortalidade por qualquer causa (tempo mediano de acompanhamento de 5,7 anos)	88
Tabela suplementar 4	(ESTUDO 1) Parâmetros ecocardiográficos da população do estudo, conforme a relação com o percentual do previsto para CVF contínua na 5ª Visita do Estudo ARIC	89
Tabela suplementar 5	(ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança do percentual do previsto para CVF (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3321).	90
Tabela Suplementar 6	(ESTUDO 2) Características dos pacientes incluídos não-incluídos no estudo.	93
Tabela Suplementar 7	(ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), conforme os tercis da VEF_1/CVF de acordo com o sexo.	95
Tabela Suplementar 8	(ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), conforme os tercis do percentual do previsto para CVF de acordo com o sexo.	97

LISTA DE FIGURAS

		PÁG.
Figura 1	Identificação das lacunas de conhecimento sobre a relação da função pulmonar com alterações morfuncionais e prognosticas associadas em idosos da comunitários sem IC.	28
Figura 2	Identificação das lacunas de conhecimento sobre a relação da função pulmonar com alterações morfuncionais e prognosticas associadas em indivíduos com IC avançada.	29
Figura 3	Fluxograma demonstrando a definição da amostra do Estudo 1.	32
Figura 4	Associação contínua de VEF_1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho claro) com massa do VE, razão E / e 'e PASP na 5ª Visita do estudo ARIC usando *splines* cúbicos restritos.	40
Figura 5	Associações contínuas de VEF_1/CVF (azul) e porcentagem de CVF prevista (vermelho claro) na 5ª Visita do estudo ARIC com incidência subsequente de IC geral, ICFEF e ICFEF.	42
Figura 6	Possíveis mecanismos associados a obstrução de vias aéreas pela insuficiência cardíaca.	51
Figura 7	Efeitos crônicos da IC nos volumes e capacidades pulmonares.	52
Figura 8	Associação contínua de VEF_1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho claro) com VEF_1, FEVE, MIP e VO2pico usando *splines* cúbicos restritos.	61
Figura 9	Associações contínuas de VEF_1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho) no início do estudo com incidência do desfecho composto (morte cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ao ventrículo esquerdo).	63
Figura 10	Análise de sensibilidade, de acordo com a fração de ejeção do VE (FEVE) e pressão inspiratória máxima (PImax) para a associação da VEF_1/CVF com o desfecho composto	63
Figura 11	Análise de sensibilidade, de acordo com a fração de ejeção do VE (FEVE) e pressão inspiratória máxima (PImax) para a associação da ppCVF com o desfecho composto.	64
Figura 12	Resumo ilustrativo do Estudo 1	71
Figura 13	Resumo ilustrativo do Estudo 2	71
Figura 14	Conceito sobre a participação da função pulmonar nas alterações cardiovasculares e no prognostico da insuficiência cardíaca ao longo de sua história natural.	72

LISTA DE ABREVIAÇÕES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

IC	Insuficiência cardíaca
DCV	Doença cardiovascular
VEF_1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
CVF	Capacidade vital forçada
ppCVF	Percentual do previsto da capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ARIC	Estudo *Atherosclerosis Risk in Communities*
CARDIA	Estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*
MESA	Estudo *Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*
NHANES	Registro *National Health and Nutritional Examination Survey*
VE	Ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do VE
ICFEP	IC com FEVE preservada
ICFER	IC com FEVE reduzida
VD	Ventrículo direito
IMC	Índice de massa corporal
PCR	Proteína C reativa
FA	Fibrilação atrial
PSAP	Pressão sistólica arterial pulmonar
CPX	Teste de esforço cardiopulmonar
PImax	Pressão inspiratória máxima
PEmax	Pressão expiratória máxima
Ve	Ventilação minuto
VO_2	Consumo de oxigênio
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
LAV	Limiar anaeróbio ventilatório
QR	Quociente respiratório
DAVE	Dispositivo de assistência ventricular esquerda

RESUMO

Introdução: A disfunção pulmonar, mesmo subclínica, associa-se a adaptações morfofuncionais cardíacas em adultos. Entretanto, é controverso se estas alterações se estendem aos idosos, independentemente daquelas esperadas pelo próprio envelhecimento. Também não está estabelecido se indivíduos com padrões espirométricos específicos tem maior predisposição para desenvolver insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou preservada (ICFEP). Já naqueles com IC estabelecida, há dados conflitantes sobre qual a magnitude da limitação de cada padrão espirométrico sobre as respostas ao exercício, impactando o prognóstico. A hipótese é que há associações diferenciais para cada padrão espirométrico, com função, estrutura e prognostico cardiovasculares.
Objetivos: Investigamos a magnitude da associação da porcentagem da capacidade vital forçada prevista (ppCVF) e a razão do volume expirado forçado em 1 segundo (VEF_1)/CVF (VEF_1/CVF) com: 1) função cardíaca e incidência de IC global, ICFEP ou ICFER em idosos sem IC (ESTUDO1); e 2) variáveis funcionais e risco para o desfecho composto (morte cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda) em indivíduos com IC (ESTUDO2).
Métodos: A associação transversal de VEF_1/CVF e ppCVF com medidas ecocardiográficas e funcionais foi avaliada por regressão linear uni e multivariada em ambos estudos. A associação longitudinal com a incidência dos respectivos desfechos foi avaliada usando modelos de regressão de Cox uni e multivariados [mostrados como *hazard ratio* (HR) por 10 unidades de redução; IC95%].
Resultados: Estudo1 - com 75±5anos e 40%homens, a menor VEF_1/CVF, foi associada a maior pressão arterial pulmonar (PSAP) (p = 0,004) e à incidência de IC (HR 1,21; 1,01-1,47). A menor ppCVF foi associada a maiores massa do VE, pressão de enchimento do VE e PSAP (todos p <0,01) e ainda à ICFEP (HR 1,20; 1,03-1,39). Estudo2: com 57±12anos, 60%homens e 63%NYHA III, ambos VEF_1/CVF e ppCVF reduzidos foram associados à menor reserva ventilatória (p<0.001), no entanto, apenas o ppCVF foi associado à PImax (p=0.03), fração de ejeção (p=0.01) e VO_2pico (p=0.03). As reduções lineares na VEF_1/CVF ou na ppCVF não foram significativamente associadas ao desfecho combinado. No subgrupo com FEVE ≤45%, VEF_1/CVF (HR 1,52; 1,01-2,30), mas não ppCVF (1,11; 0,88-1,40), foi associada a maior risco.
Conclusões: Em relação às alterações morfofuncionais cardiovasculares, enquanto que ambas VEF_1/CVF e ppCVF reduzidas estão associadas à maior PSAP e menor reserva ventilatória, somente a ppCVF correlaciona-se com disfunção diastólica e sistólica, menores PImax e VO_2 pico. A incidência de IC também foi diferente, pois apesar do padrão obstrutivo aumentar a chance de desenvolver IC, a incidência de ICFEP foi maior entre idosos com padrão restritivo. Já dentre indivíduos com IC avançada, a associação da espirometria com prognóstico, parece ter mais valor entre pacientes com ICFER.

Palavras-chave: insuficiência respiratória, músculos respiratórios, função ventricular, tolerância ao exercício, avaliação de risco

ABSTRACT

Introduction: Even subclinical pulmonary dysfunction is expected to be associated with adaptations of cardiac function and structure. However, whether such changes extend to late-life is controversial, given alterations expected by aging itself. Additionally, whether restrictive or obstructive spirometric patterns have a preferential risk association for a given heart failure (HF) phenotype is not established. In patients with advanced HF, data conflict whether these patterns differ regarding exercise responses and, therefore, in prognosis. The hypothesis is that different associations exist for each spirometric pattern with cardiovascular function, structure and prognosis.

Objectives: In 2 studies, we investigated the magnitude of association between the percent predicted forced vital capacity (ppFVC) and the forced expired volume in 1sec (FEV_1)/FVC ratio (FEV_1/FVC) with: 1) cardiac function and incidence of HF with preserved (HFpEF) or reduced ejection fraction (HFrEF) in late-life (STUDY1); 2) maximum inspiratory pressure (MIP), LVEF and aerobic capacity (STUDY2); and 3) prognosis for the composite outcome (cardiovascular death, heart transplantation or left ventricular assist device implant) (STUDY2).

Methods: The cross-sectional association of FEV_1/FVC and ppFVC with echocardiographic and functional measurements was assessed by uni and multivariate linear regression in both studies. The longitudinal association with the incidental respective outcomes was assessed using uni and multivariate Cox regression models (shown as HR/10-units reduction; 95%CI).

Results: Study 1: 75±5years, 40% men; the lowest FEV_1/FVC in adjusted models, was associated with higher pulmonary arterial pressure (PSAP) (p=0.004) and incident HF (HR 1.21; 1,01-1.47). The lower ppCVF was associated with higher LV mass, LV filling pressure and PSAP in late-life (all p<0.01) and also with HFpEF (HR 1.20; 1.03-1.39). Study 2: 57±12 years, 60%men, 63%NYHA III, both reduced FEV_1/FVC and ppCVF were associated with lower ventilatory reserve (p<0.001), however, only ppCVF was associated with MIP (p=0.03), LVEF (p=0.01) and VO2peak (p=0.03). The linear reduction in FEV_1/FVC (HR 1.44; 0.97-2.13) or ppCVF (HR 1.13; 0.89-1.43) was not significantly associated with the combined endpoint. In the LVEF ≤45% subgroup, FEV_1/FVC (HR 1.52; 1.01-2.30), but not ppCVF (1.11; 0.88-1.40), was associated with a higher risk.

Conclusions: FEV_1/FVC and ppCVF reductions are differentially associated with alterations in cardiac structure and function at both, rest and during exercise. Obstructive patterns are associated with HF, without differentiating the phenotype, and restrictive patterns increase the risk of HFpEF, the commonest HF phenotype in the elderly. Spirometry impact on major outcomes, including cardiovascular mortality, appears to add value among advanced HFrEF patients.

Key-words: respiratory insufficiency, respiratory muscles, ventricular function, exercise tolerance, risk assessment

1. APRESENTAÇÃO: ORGANIZAÇÃO GERAL DO TRABALHO

Esta tese apresenta os resultados de dois estudos realizados durante o período do curso de doutorado. O primeiro teve o objetivo de investigar o grau de associação da função pulmonar, diferenciando o padrão obstrutivo e restritivo, com alterações na função e estrutura cardíacas em idosos da comunidade, na tentativa de identificar possíveis fenótipos de maior risco para desenvolver insuficiência cardíaca. Posteriormente, foi verificado se cada padrão teria relação com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, com foco na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, mais comum naquela faixa etária e para qual não há tratamento eficaz.

Esse trabalho é fruto das atividades realizadas durante o período de doutorado sanduíche no *Brigham and Women's Hospital*, um dos hospitais-escola da *Harvard Medical School*, sob orientação do Dr. Amil M. Shah. Tive a oportunidade ímpar de trabalhar com uma coorte populacional de grande relevância, como o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC). Este estudo é uma das poucas coortes birraciais disponíveis, que incluiu mais de 15mil participantes em 1987 e já se encontra na sétima visita de acompanhamento e fenotipagem.

Além de aprofundar no tema central e nos recursos ecocardiográficos, aprendi técnicas metodológicas de epidemiologia aplicada e estatística, que fundamentam minha formação como pesquisador e complementam as necessidades de projetos de outros colegas do Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiovascular (GPRC).

O segundo estudo teve como objetivo investigar o papel da função pulmonar no extremo oposto, ou seja, em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida e em fase avançada. Foi realizado no Laboratório de Fisiologia da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, sob a orientação do Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior. e da Profª. Graziella França Bernardelli Cipriano. Neste projeto, estudamos a associação distinta de padrões espirométricos com variáveis funcionais, como fração de ejeção, força muscular respiratória e capacidade aeróbica. Estes pacientes foram acompanhados por pelo menos dois anos, quando verificamos também o papel da espirometria no prognóstico destes pacientes.

Além de esclarecer o papel central da função pulmonar na insuficiência cardíaca avançada, este projeto identificou uma janela de oportunidade de intervenção do ponto de vista de reabilitação, pois há alvos terapêuticos pouco explorados e mesmo pouco compreendidos. Este conhecimento agregou muito valor à minha prática clínica e, acredito, ao GPRC, pois ajudou a identificar pacientes com maior risco, fortalece a indicação de intervenções de

reabilitação no sistema respiratório e identifica novas possibilidades de estudos como o papel da função pulmonar durante o esforço em pacientes com diferentes fenótipos de IC.

Assim, esta tese foi redigida no modelo tradicional, agrupando os trabalhos desenvolvidos relativos ao tema, onde os elementos subsequentes serão apresentados na seguinte ordem:

- Introdução, com contextualização e identificação das diferentes lacunas de conhecimento, referentes à inter-relação entre a função pulmonar e a função e estrutura cardíacas, em seu amplo espectro, da alteração subclínica à doença avançada, composta das sessões de revisão da literatura e justificativa;
- Elementos relativos ao estudo 1: introdução, hipótese e objetivos, metodologia, resultados, discussão, limitações e conclusão;
- Elementos relativos ao estudo 2: introdução, hipótese e objetivos, metodologia, resultados, discussão, limitações e conclusão;
- Considerações finais: exposição da complementaridade dos achados dos Estudos 1 e 2;
- Anexos, onde constam os artigos originais, e as demais normas.

2. INTRODUÇÃO

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

A continuidade anatômica e fisiológica do sistema respiratório com o coração e seus grandes vasos intuitivamente sugere que o comprometimento de qualquer componente da função pulmonar possa afetar a saúde cardiovascular e vice-versa. Estudos iniciais de necropsia destacaram a coexistência de doenças pulmonares - tanto obstrutivas quanto restritivas - com doenças cardiovasculares (DCV) (1). Embora os mecanismos potenciais que ligam os distúrbios patológicos dos dois sistemas não estejam claros, há reconhecidamente fatores de risco compartilhados, incluindo o tabagismo. Além da doença coronariana, a associação de doenças pulmonares com disfunção cardíaca também é descrita, principalmente na doença avançada, representada pelo *cor pulmonale*(1).

A disfunção pulmonar subclínica ou em fases inicias de menor gravidade impacta na saúde cardiovascular, seja no âmbito estrutural ou funcional, ou mesmo no prognóstico da doença cardiovascular já estabelecida. A avaliação da função pulmonar mais simples e amplamente disponível é a espirometria. Anormalidades da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da razão VEF_1/CVF estão associadas a maior prevalência de fatores de risco cardiovascular e ao risco de doenças cardiovasculares.

Além disso, a **gravidade** da disfunção pulmonar subclínica, **idade de início** e a **velocidade de declínio** também são consistentemente associadas ao aumento do risco cardiovascular. A associação de doença pulmonar com insuficiência cardíaca direita é amplamente descrita e conhecida, acometendo pacientes em estágios finais de doença, onde as estratégias terapêuticas são limitadas em oferta e em eficácia (2, 3).

Assim, esta revisão se propõe a descrever a evidência sobre as relações do espectro da disfunção pulmonar, subclínica em uma extremidade e avançada no extremo oposto, com as potenciais alterações na estrutura e na função cardíaca associadas, e sua influência no surgimento e no prognóstico de doenças cardiovasculares, particularmente a insuficiência cardíaca (IC).

2.1.1 Prevalência de doenças pulmonares e doenças cardiovasculares

A prevalência de doenças cardiovasculares entre pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) varia consideravelmente entre os estudos, em função de diferenças

na seleção da amostra e nos critérios de diagnóstico, com estimativas variando de 2 a 70%, conforme demonstrado em recente metanálise de estudos epidemiológicos (coortes)(4). Apesar dessa variabilidade, há uma associação consistente da DPOC com maior prevalência de fatores de risco CV e com doença cardiovascular estabelecida, mais evidente com idades mais avançadas. Além de maior prevalência de tabagismo, os participantes desses estudos com DPOC tendem a serem mais hipertensos e diabéticos, após ajuste para características demográficas.(4).

Não somente os fatores de risco, mas a progressão para doença cardiovascular também é mais prevalente em indivíduos com doença pulmonar em relação à população geral. Na referida metanálise(4), pessoas com DPOC apresentaram maiores chances de serem diagnosticadas com qualquer doença cardiovascular (QUADRO). Dentre os quais, a DCV é uma causa comum de hospitalização (aproximadamente 42% para a 1ª admissão e 48% para readmissão conforme o *Lung Health Study*)(5), sendo IC a principal causa de hospitalização(6).

Já o padrão ventilatório restritivo, tipicamente definido como uma redução nos volumes pulmonares e na capacidade pulmonar total sem sinais de obstrução das vias aéreas, também está associado a um aumento da prevalência de DCV. Embora os distúrbios pulmonares obstrutivos incluam principalmente DPOC e asma, os padrões ventilatórios restritivos são causados por uma ampla lista de etiologias, intrínsecas e extrínsecas ao sistema respiratório, incluindo alterações no parênquima pulmonar, pleura, parede torácica ou aparelho neuromuscular ventilatório(7).

Usando apenas variáveis espirométricas, o padrão restritivo pode ser definido como uma redução da CVF sem obstrução das vias aéreas (VEF_1/CVF normal). A prevalência estimada varia entre 3 a 12% na população geral(8, 9) e a fisiologia restritiva está independentemente associada à obesidade e síndrome metabólica(10), dislipidemia(11) e hipertensão (12). Comparados àqueles com espirometria normal, indivíduos com padrão restritivo demonstraram maior prevalência de DCV independente de fatores de risco CV tradicionais (OR ajustado 2,3; IC95% 1,9-2,9). Interessante que a magnitude desta associação foi maior que a observada para um padrão obstrutivo neste estudo(9). Utilizando a pletismografia, técnica padrão-ouro para diagnosticar um “padrão restritivo”, a associação relacionada ao risco aumentado de DCV é semelhante a observada utilizando a espirometria (13).

O padrão restritivo também é preditivo de mortalidade cardiovascular e por qualquer causa(14, 15), predominantemente de origem cardíaca (39%), enquanto o câncer respiratório e pulmonar causou menos de 10% dos eventos fatais.(14).

QUADRO: Principais estudos que abordam as relações clínicas e subclínicas entre a função pulmonar e cardíaca (continua).

Referência	Tipo de estudo	Associações
Chen et al (2015)(4)	Revisão sistemática (89 referências) e Metanálise (29 referências), principalmente estudos observacionais comparando pacientes com DPOC com população não-DPOC.	- Pacientes com DPOC são mais propensos a serem diagnosticados com: - Qualquer DCV: OR 2,46; IC 95% 2,02-3,00; - Doença arterial coronariana: 2,28; 1,76-2,96; - Arritmias: 1,94; 1,55-2,43 incluindo FA; - Insuficiência cardíaca: 2,57; 1,90-3,47; - Doenças da circulação pulmonar (cardiopatia pulmonar aguda ou crônica, embolia pulmonar e *cor pulmonale*: 5,14; 4,07-6,50. - Pacientes com DPOC: maior probabilidade de ter hipertensão (1,33; 1,13-1,56), diabetes (1,36; 1,21-1,53) e fumar (4,25; 3,23–5,60).
Sidney et al (2005)(6)	Estudo observacional do programa *Kaiser Permanente Medical Care*, que incluiu 45.966 pacientes com DPOC e comparou os resultados de DCV com um número igual de controles, pareados por sexo, ano de nascimento e duração da associação.	- A DPOC foi associada a maior risco de hospitalização e morte por DCV em seguimento médio de quase 3 anos, independente da idade, sexo, hipertensão, dislipidemia e diabetes, após excluir as DCV prevalentes no início do estudo. Razão de risco (RR; IC 95%) mais elevadas para hospitalização foram: - Insuficiência cardíaca: 3,85; 3,44-4,32; - TV / VF / parada cardíaca: 2,78; 1,75, 4,42; e - Embolia pulmonar: 2,74; 1,99–3,76. As maiores taxas de mortalidade foram: - Insuficiência Cardíaca: RR 3,50; 2,22-5,50; e - Infarto do miocárdio: 1,85; 1,55-2,21.
Johnston et al (2008)(9)	Estudo observacional de 14681 participantes da coorte ARIC para determinar a associação entre comprometimento da função pulmonar basal com DCV prevalente e incidente em mais de 15 anos de acompanhamento	- Em comparação aos participantes com espirometria normal, o padrão espirométrico restritivo mostrou a maior magnitude de associação com DCV (OR 3,4, IC 95% 2,8-4,2), que persistiu mesmo após contabilizar vários fatores de risco e covariáveis (OR ajustado 2,3, IC95% 1,9-2,9). - Nos participantes livres de DCV no início do estudo, o padrão espirométrico restritivo foi associado a um risco aumentado de DCV incidental (HR ajustada 1,4, IC 95% 1,02-1,9), quando comparado aos participantes com espirometria normal.
Cuttica et al (2018)(16)	Estudo observacional de 4761 jovens participantes (18 a 36 anos) da coorte CARDIA para determinar a associação entre a	- A porcentagem mais baixa de VEF_1 previsto (HR ajustada 1,18; IC95% 1,06-1,31) e CVF (1,19; 1,06-1,33), mas não a relação VEF_1/CVF (1,03; 0,93-1,14), foi associada a maior risco do composto eventos cardiovasculares fatais e não fatais, independentemente da idade, sexo, raça, educação, índice de massa corporal inicial,

QUADRO: Principais estudos que abordam as relações clínicas e subclínicas entre a função pulmonar e cardíaca (conclusão).

Referência	Tipo de estudo	Associações
Cuttica et al (2018)(16)	associação entre a saúde pulmonar na idade adulta jovem e o risco de eventos cardiovasculares subsequentes ao longo de 29 anos de acompanhamento	tabagismo, diabetes, pressão arterial sistólica, uso de medicamentos anti-hipertensivos, colesterol total e HDL. - A pior CVF, em particular, também foi associada de forma independente a um maior risco de insuficiência cardíaca esquerda incidente (HR 1,29; 1,03-1,62), enquanto o % previsto do VEF_1 (1,20; 0,98-1,48) e a relação VEF_1/CVF (0,93; 0,75-1,16) não tiveram associação.
Cuttica et al (2015)(17)	Coorte com 3000 participantes do estudo CARDIA para definir a associação entre saúde pulmonar em adultos jovens e a estrutura e função cardíaca em 20 anos de acompanhamento	- O declínio na CVF (pico menos ano 20; média de 40mL/ano em homens e 33mL/ano em mulheres) foi associado a maiores massa de VE e débito cardíaco e disfunção diastólica. - O declínio na relação VEF_1/CVF (média de 0,30/ano em homens e 0,37/ano em mulheres) foi associado a menor dimensão do átrio esquerdo e menor débito cardíaco.
Silvestre et al (2018)(18)	Coorte de 10.351 participantes do estudo ARIC para avaliar se o declínio longitudinal da função pulmonar em 2,9 anos associa-se ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, doença coronariana e acidente vascular encefálico ao longo de 17 anos de acompanhamento	- O rápido declínio no VEF_1 (redução>1,9% ao ano) e na CVF (redução> 2,1% ao ano) foram associados a maior risco de IC (HR 1,17; IC95% 1,04-1,33; e 1,27; 1,12-1,44, respectivamente). O rápido declínio no VEF_1 teve maior magnitude de risco no 1º ano do seguimento (4,22; 1,34-13,26). - O rápido declínio no VEF_1 também foi associado ao AVE (1,25; 1,04-1,50). - Essas associações foram independentes de idade, sexo, raça, altura, comunidade, índice de massa corporal, frequência cardíaca, LDL colesterol, medicamento hipolipemiante, NT-proBNP, diabetes, hipertensão e tabagismo.
Barr et al (2010)(19)	Estudo observacional de 2816 participantes da coorte MESA para avaliar a associação de enfisema (CT) e obstrução ao fluxo aéreo (espirometria), com estrutura e função cardíaca, pela ressonância magnética.	- Um aumento de 10 pontos no percentual de enfisema foi linearmente relacionado a reduções no volume diastólico final do ventrículo esquerdo (-4,1 mL; IC95% -3,3 a -4,9; p <0,001), volume sistólico (-2,7 mL; IC95% -2,2 a -3,3; p <0,001) e débito cardíaco (-0,19L/min; IC95% −0,14 a -0,23; p <0,001). - O percentual de enfisema e a obstrução do fluxo aéreo não foram associados à fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Fonte: próprio autor. Legenda: DCV: doença cardiovascular; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco; OR: *odds ratio*; HR *hazard ratio*; DCV: doença cardiovascular; TV/FV: taquicardia/fibrilação ventricular; AVE: acidente vascular encefálico; ARIC: Estudo sobre risco de aterosclerose em comunidades; VEF_1: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; CARDIA: Desenvolvimento de risco de artéria coronária em adultos jovens; MESA: estudo multiétnico de aterosclerose. TC: tomografia computadorizada.

2.1.2 Disfunção pulmonar subclínica e doença cardiovascular

Diferentes coortes já demonstraram estreita associação entre o comprometimento da função pulmonar - mesmo na ausência de doença pulmonar clínica - e aumento do risco cardiovascular. Em uma análise de três coortes [*Framingham Offspring Study* (FOC), *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study* (CARDIA) e *Framingham* geração III (GenIII)], um VEF_1<80% do previsto em adultos jovens (25-49 anos) está relacionado à maior prevalência de doenças respiratórias e cardiovasculares nas décadas subsequentes (>20 anos de acompanhamento). Ademais, participantes com VEF_1 aquém do previsto no início do estudo, receberam o diagnóstico primário, em média, uma década mais precocemente que participantes com VEF_1>80% previsto (20).

Complementando esses achados, dentre 1861 participantes do registro NHANES (*National Health and Nutritional Examination Survey*) com 40 a 60 anos, o pior quintil de VEF_1 (VEF_1 médio de 63% do previsto) apresentou maior risco de morte cardiovascular ou hospitalização (risco relativo; intervalo de confiança 95%: RR 2,44; IC95% 1,37–4,33) comparado ao melhor quintil do VEF_1 (VEF_1 médio de 109% do previsto)(21). Além disso, mesmo participantes no terceiro quintil, com VEF_1 médio previsto de 88%, logo valor considerado normal, também tiveram risco aumentado de eventos cardiovasculares em comparação com o melhor quintil (RR 1,78; 1,18–2,70), após ajuste do modelo por escore de Framingham, idade tabagismo, sexo, diabetes, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol, IMC, raça e hipertensão(21).

Achados semelhantes foram observados em uma amostra populacional mais jovens do estudo CARDIA (n=4761, idade média de 24,9±3,6 anos)(16). Neste estudo, o baixo percentual do VEF_1 previsto e a percentual previsto da CVF (ppCVF), mas não a razão VEF_1/CVF, foi associada a maior risco do desfecho composto de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, independentemente da idade, sexo, raça, educação, índice de massa corporal inicial, tabagismo, diabetes, pressão arterial sistólica, uso de anti-hipertensivos, colesterol total e HDL. A pior CVF, em particular, também foi associada de forma independente a um maior incidência de IC (16) (QUADRO). É necessário ressaltar que a maioria destas evidências derivam de coortes populacionais com participantes não selecionados, composta de adultos jovens e de meia idade. Esta evidência é mais escassa em idosos, que configura uma das lacunas de conhecimento abordadas nesta tese (lacuna 1).

Além da associação da função pulmonar isolada, medida transversalmente, em um único ponto no tempo como mostrado anteriormente, com fatores de risco e DCV, a deterioração da

função pulmonar, medida longitudinalmente, ao longo do tempo - mesmo em períodos relativamente curtos - também prediz piores desfechos cardiovasculares, particularmente aumentando a incidência de IC. Na coorte ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), o rápido declínio da função pulmonar por aproximadamente 3 anos, definido como o pior quartil de alteração no VEF_1 (redução>1,9% ao ano) ou CVF (redução>2,1% ao ano), foi independentemente associado ao risco aumentado de IC incidental (QUADRO)(18). Curiosamente, a relação da IC com o declínio do VEF_1 (mas não da CVF) foi significativamente maior durante o primeiro ano de seguimento (HR 4.22; 1.34–13.26), porém mais modesta, no seguimento de 10 anos (1,47; 1,18-1,83). Uma explicação é a causalidade reversa, sendo o rápido declínio do VEF_1 representando uma manifestação precoce de IC secundária a congestão pulmonar e edema alveolar; alternativamente, a rápida deterioração da função pulmonar secundária a doença parenquimatosa pode acelerar o desenvolvimento de IC ou a manifestação de sintomas.

A associação do declínio da função pulmonar com a incidência de doenças cardiovasculares, e IC em particular, persistiu mesmo após o ajuste para vários confundidores em coortes distintas(16, 22). Interessantemente, o baixo VEF_1 ou o declínio do VEF_1 foi fortemente associado à maior incidência de IC, independentemente dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais, em coortes cujos participantes tinham média de 45 anos na linha de base.(18, 22-24).

Por outro lado, na coorte CARDIA, onde os participantes eram mais jovens (média de 26 anos na linha de base), o declínio da CVF foi mais fortemente associado à incidência de IC, enquanto que VEF_1 e VEF_1/CVF não tiveram relação com esse desfecho(16). As razões para essas diferenças entre coortes e faixas etárias não são claras, entretanto, esses achados sugerem que o impacto de padrões distintos de função pulmonar - e seu declínio - nos desfechos CV, sobretudo na IC, parece diferir por idade e por tempo de observação para manifestação.

A disfunção pulmonar subclínica também está associada à maior incidência de hipertensão arterial, reconhecidamente um importante fator de risco para morbimortalidade cardiovascular. Entre 3205 adultos jovens do estudo CARDIA, o declínio na CVF (maior CVF dos anos 0, 2 ou 5 do estudo, subtraída da CVF no ano 10) foi associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial entre as idades de 35 a 45 anos(12). Os participantes cujo declínio na CVF foi superior a 250mL no período, mesmo que a CVF permanecesse na faixa normal, tiveram um risco significativamente maior de desenvolver hipertensão em comparação àqueles sem declínio nos modelos ajustados.

A elasticidade de artérias de pequeno calibre tem sido diretamente associada à CVF, e uma explicação proposta para a associação de CVF reduzida com hipertensão incidente seria, assim, um processo fisiopatológico comum de rigidez arterial e perda de elasticidade do tecido pulmonar(25). O rápido declínio da função pulmonar também tem sido associado a um risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica, independente do IMC. Embora o impacto mecânico da obesidade abdominal no comprometimento ventilatório seja um fator conhecido, os depósitos regionais de gordura metabolicamente ativos também podem contribuir aumentando a concentração de adiponectinas pró-inflamatórias, induzidas por hipóxia crônica ou intermitente, substrato para fonte adicional de inflamação sistêmica(11).

2.1.3 **Relação da disfunção pulmonar com disfunção cardiovascular e doença subclínica**

Além da associação com risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, o comprometimento subclínico da função pulmonar está relacionado à disfunção subclínica na estrutura e função cardíaca. Investigadores da coorte MESA estudaram a relação da doença pulmonar crônica de menor gravidade com a estrutura e função ventricular em 2816 participantes com idades entre 45 e 84 anos submetidos à espirometria, tomografia computadorizada de tórax e ressonância magnética cardíaca. Eles encontraram uma relação inversa entre maior porcentagem de enfisema pulmonar - em todo o espectro, normalidade à doença grave sem efeito limiar - e menor volume diastólico final do ventrículo esquerdo e volume sistólico. A magnitude da associação foi maior em tabagistas. Além disso, quanto maior o grau de obstrução ao fluxo aéreo, menor tamanho do VE, menor volume sistólico e menor débito cardíaco, sem alterações na FEVE.(19).

Esses achados podem ser explicados pela redução do enchimento ventricular resultante da hiperinsuflação, dado patológico descrito mesmo em doenças obstrutivas precoces, onde há perda de parênquima e leitos capilares pulmonares. A redução da área de secção transversa da veia pulmonar na DPOC e no enfisema pode contribuir para o subpreenchimento do VE(26). Por exemplo, mesmo entre fumantes sem manifestação clínica de doença pulmonar, menor volume vascular pulmonar foi associado ao enchimento do VE reduzido, sem impacto no relaxamento do VE(27). No estudo MESA-DPOC, o grau de hiperinsuflação também foi associado a uma maior massa do VE(28).

Embora a DPOC avançada seja classicamente associada ao *cor pulmonale*, redução no tamanho do VD é descrito em pacientes com DPOC menos grave (‘*cor pulmonale parvus*’)(29). A redução da área de secção transversa vascular pulmonar na DPOC, e a rarefação arterial em

particular, parece modificar essa associação, de modo que a redução do leito arterial pulmonar predominantemente mais distal pode estar associada a um maior tamanho do ventrículo direito (VD) para qualquer grau de enfisema(30). Esses achados destacam a complexa interação entre obstrução ao fluxo aéreo, dano parenquimatoso, remodelamento vascular pulmonar e a estrutura e função cardíaca na doença pulmonar obstrutiva estabelecida.

Especula-se assim, que estados obstrutivos iniciais, subclínicos, possam induzir alterações na função cardíaca mais precoces, porém não detectadas. A relação da disfunção pulmonar subclínica com alterações morfofuncionais cardiovasculares é pouco explorada, sobretudo em idosos, representando outra a lacuna na literatura para a qual esta tese foi planejada para tentar esclarecer (lacuna 1).

A literatura sobre a associação de padrões ventilatórios restritivos subclínicos com estrutura e função cardíaca são mais escassos. Existe registro de associação com disfunção diastólica do VE e disfunção do VD. Por exemplo, um pequeno estudo com 26 casos de comprometimento ventilatório restritivo puro (ppCVF≤80% e VEF_1/CVF acima do limite inferior) mostrou uma correlação inversa da porcentagem da CVF prevista com área do ventrículo direito (r = -0,9, p <0,001). No entanto, aumento franco do VD e/ou evidência pelo Doppler de hipertensão pulmonar foram observados apenas em pacientes com padrões ventilatórios restritivos moderados (ppCVF 51% a 64%) e graves (ppCVF ≤ 50%). Aqueles com CVF apenas levemente reduzida (ppCVF de 65 a 80%) demonstraram função do VD normal(31).

No estudo Gutenberg Health, uma coorte de base populacional com 15.010 indivíduos, menores CVF e ppCVF tiveram correlação com piores índices diastólicos (maiores E/A e E/e') e com menores volume sistólico e fração de ejeção, em análises ajustadas para idade, sexo, índice de massa corporal - IMC, diabetes, dislipidemia e tabagismo(32).

O *cor pulmonale* clássico é bem descrito no extenso grupo de síndromes ventilatórias restritivas, especialmente em populações selecionadas, quando a capacidade vital é gravemente reduzida(33). Os fatores ligados ao grau de disfunção do VD e do VE incluem: dano miocárdico/vascular inflamatório ou imunomediado(33); uma interação indireta entre dano parenquimatoso e vascular, como nas doenças pulmonares intersticiais(29, 30); ou hipóxia intermitente e grandes variações de tônus simpático e da pressão intratorácica, como na apneia/hipopnéia obstrutiva do sono(34). Consistentemente, a associação entre CVF reduzida e risco elevado de DCV persiste mesmo nos modelos ajustados para IMC e outros fatores de risco metabólicos/inflamatórios, em populações não-selecionadas, sugerindo que as interações

subclínicas entre disfunções pulmonares e risco CV não são totalmente explicadas por marcadores inflamatórios ou metabólicos.

A redução na CVF e na relação VEF_1/CVF promovem distintas alterações na estrutura e função cardíaca. Assim é sugerido no estudo CARDIA, onde dentre 3.000 participantes, foi descrita a inter-relação entre alterações espirométricas nos primeiros 20 anos do estudo com medidas ecocardiográficas no ano 25 do estudo (idade média 50,2 ± 3,5 anos)(17). Nos modelos ajustados para idade, raça, sexo, tabagismo, diabetes, o maior declínio no VEF_1/CVF entre o início da idade adulta até a meia-idade foi associado a menor volume do átrio esquerdo e menor débito cardíaco (fenótipo "coração pequeno e baixo débito"), enquanto que o maior declínio na CVF foi associado a maior massa ventricular esquerda, menor relação E/A e maior débito cardíaco (fenótipo "hipertrófico e de alto débito")(17).

Permanece incerto, no entanto, se essas diferenças no remodelamento cardíaco induzidas pelos diferentes padrões de declínio da função pulmonar resultam em risco diferente de desenvolver IC ou de seus fenótipos, por exemplo, IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) vs IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Ainda, se as distintas alterações cardiovasculares associadas à redução na CVF e à VEF_1/CVF promovem diferentes impactos funcionais e na mortalidade em pacientes com IC estabelecida, ainda é controverso, neste caso, compondo a segunda lacuna para a qual o segundo estudo desta tese foi direcionado (lacuna2).

Portanto, o declínio da CVF isolada comparado ao declínio da CVF associada ao proporcional declínio do VEF_1 provavelmente representam processos fisiopatológicos distintos, e induzem diferencialmente alterações na função cardíaca, de modo que o subpreenchimento do VE parece mais presente em padrões obstrutivos, enquanto maior massa do VE e disfunção diastólica são mais observados em padrões restritivos.(16, 17). Como a disfunção do VD é tipicamente uma manifestação tardia da disfunção pulmonar avançada, a IC direita seria improvável nos estágios iniciais, independentemente do padrão espirométrico.

2.1.4 Mecanismos potenciais subjacentes que relacionam a disfunção pulmonar à doença cardiovascular

Embora dados observacionais demonstrem consistentemente as associações entre disfunção pulmonar e cardíaca, clínica e subclínica, independentemente de fatores de risco comuns, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis ainda não estão claramente definidos. Evidentemente, os modelos de regressão não representam inteiramente a complexidade

biológica dos fatores de risco compartilhados que afetam a saúde dos sistemas respiratório e cardiovascular, mas a inflamação é a ligação fisiopatológica mais destacada na literatura.

O VEF_1 está inversamente relacionado à proteína C reativa (PCR) no início da idade adulta(35). Marcadores inflamatórios elevados (PCR e fibrinogênio) em adultos jovens também se associam a um maior declínio no VEF_1 e na CVF em 15 anos de acompanhamento(36). Também foram identificadas associações entre alterações longitudinais no VEF_1 e CVF e níveis circulantes de moléculas de adesão, como ICAM e P-selectina, que persistem após o ajuste de características clínicas e comorbidades(37). Notavelmente, mesmo que essas associações tenham sido independentes do tabagismo, sua magnitude foi maior entre os fumantes, sugerindo uma relação bidirecional entre inflamação e disfunção pulmonar. A inflamação também é um mecanismo proposto subjacente à IC, especialmente a IC com fração de ejeção preservada(38), para a qual a disfunção pulmonar é um importante contribuinte(39).

A teoria inflamatória é o substrato que melhor explica a inter-relação entre doenças pulmonares e cardiovasculares. A predisposição individual combinada com agressões contínuas ou intermitentes (por exemplo, tabagismo, poluentes do ar, síndromes infecciosas) podem desencadear um estado inflamatório subclínico - local e sistêmico - comprometendo simultaneamente as funções pulmonar e cardiovascular(40). De fato, a hipótese de "transbordamento" sugere que a inflamação pulmonar pode levar a um estado inflamatório sistêmico que afeta outros órgãos, embora de difícil comprovação (41). As vias inflamatórias específicas não foram totalmente elucidadas e até o momento não há evidências de que as terapias direcionadas à inflamação atenuem a disfunção cardíaca associada à doença pulmonar.

2.1.5 Resumo dos principais achados da literatura

A interação deletéria entre doença pulmonar e cardiovascular é bem reconhecida e tem impacto significativo na morbidade, mortalidade e qualidade de vida. Em adendo a isto, um crescente corpo de evidências de estudos epidemiológicos tem mostrado que:

1) Antes do diagnóstico clínico da doença pulmonar, o declínio subclínico da função pulmonar – representado pela redução de VEF_1, CVF e VEF_1/CVF assintomática ou sem ultrapassarem os pontos de corte "normais" - está associado ao aumento de mortalidade geral e cardiovascular, e à incidência de DCV como IC, fibrilação atrial (FA) e acidente vascular cerebral, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Essas associações são particularmente fortes para padrões espirométricos restritivos.
2) O início precoce e a taxa de declínio acelerada da função pulmonar aumentam ainda mais o risco de DCV.

3) Em pacientes com insuficiência cardíaca, a função pulmonar compromete a função cardiovascular, mas o inverso também ocorre. A disfunção ventricular também compromete a função pulmonar, proporcionalmente à sua gravidade. É possível que a associação com outras variáveis funcionais e o impacto prognóstico, sejam quantitativa e qualitativamente diferentes para cada padrão espirométrico.
4) O mecanismo subjacente mais plausível que une as disfunções pulmonares e cardíacas em um substrato comum, é a inflamação sistêmica crônica. No entanto, a disfunção pulmonar, sobretudo distúrbios restritivos, também está associada à hipertensão, aumento da adiposidade e síndrome metabólica, fatores de risco para DCV, os quais apesar de terem o componente inflamatório em suas fisiopatologias, outros mecanismos indiretos podem também contribuir.

Dessa maneira, a melhor caracterização da função (e disfunção) pulmonar em pacientes com doença e fatores de risco cardiovasculares, particularmente com insuficiência cardíaca, usando ferramentas disponíveis, como espirometria, é relevante para interpretar a história natural, estratificar o risco e oferecer a melhor terapia baseada em evidencias disponível.

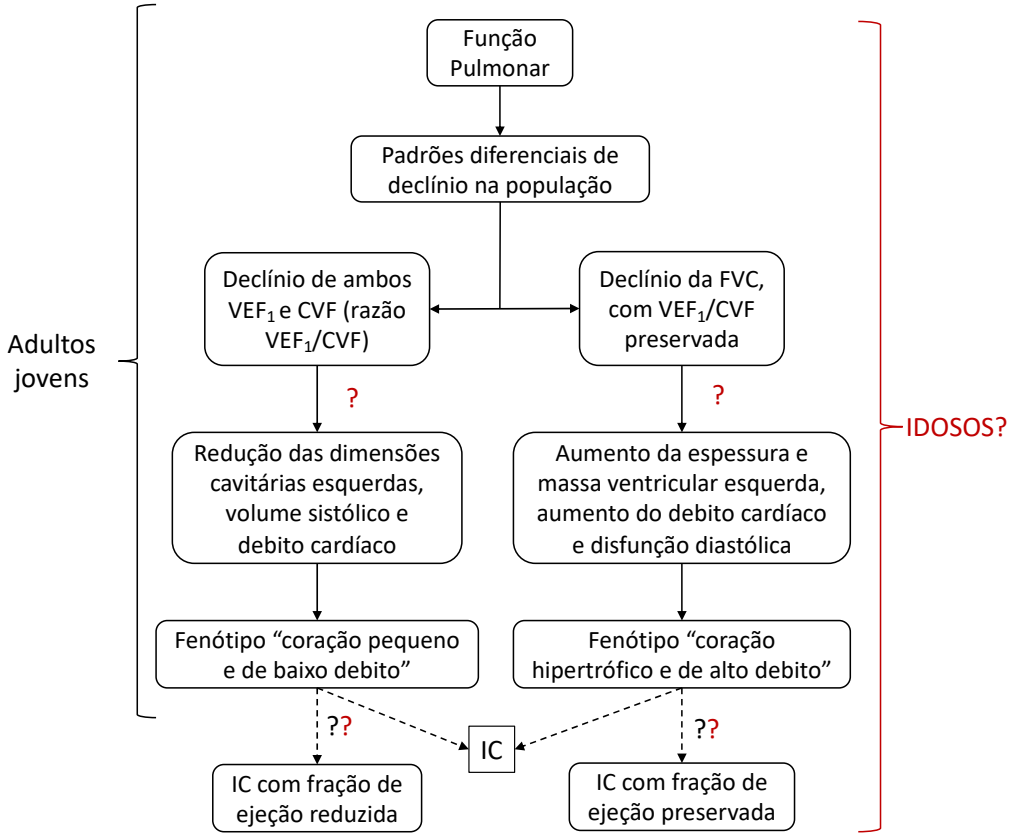
2.2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a complexa interação cardiopulmonar e as consequências disfuncionais de seus componentes previamente expostas, propusemos aprofundar este entendimento, estudando o papel da função pulmonar na história natural da insuficiência cardíaca.

De um lado, investigamos indivíduos não selecionados da comunidade, sem diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca. Já foi demonstrado que, em adultos jovens o comprometimento da função pulmonar está relacionado com alterações cardíacas morfológicas e funcionais(17), que são distintas para padrões espirométricos obstrutivos e restritivos (FIGURA 1). Entretanto, permanece meramente especulativo se estas alterações de fato representam um substrato para identificar ICFEP naqueles indivíduos com hipertrofia ventricular e padrão restritivo ou ICFER naqueles com baixo débito e padrão obstrutivos.

Ainda, esta evidência é ainda desconhecida em idosos. Além do processo de envelhecimento *per se*, a concomitância de outros fatores de risco, tornam os idosos mais suscetíveis a desenvolver IC, mais frequentemente com fração de ejeção preservada, para a qual não há terapêutica efetiva. Portanto, identificar padrões de disfunção pulmonar, mesmo subclínicas, que possam identificar risco independente associado ao desenvolvimento de IC, pode representar um alvo terapêutico desconhecido ou negligenciado ate então.

Figura 1: Identificação das lacunas de conhecimento sobre a relação da função pulmonar com alterações morfuncionais e prognosticas associadas em idosos da comunitários sem IC.



Fonte: adaptado de Cuttica 2015(17).
Legenda: A evidencia disponível advém sobretudo de adultos jovens. A associação preferencial de defeitos obstrutivos ou restritivos com fenótipos de IC não é conhecida (interrogação em preto). A associação morfofuncional e com fenótipos de IC em idosos não são conhecidas (interrogação em vermelho). As interrogações representam as lacunas abordadas no Estudo 1.

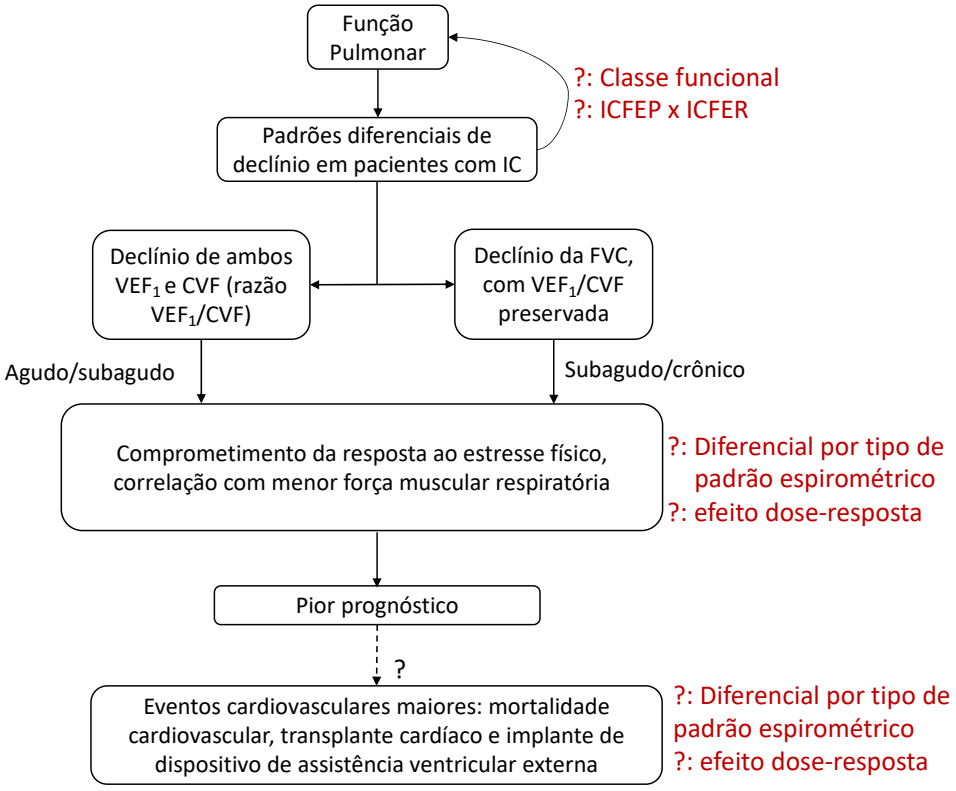
Por outro lado, investigamos o extremo oposto da história natural, ou seja pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Sabe-se da interferência mutua da disfunção pulmonar na insuficiência cardíaca. Se a obstrução de vias aéreas e a restrição pulmonar levam a hipóxia e redução da complacência ventricular, a disfunção miocárdica leva a edema de pequenas e grandes vias aéreas, congestão intersticial, dentre outras alterações fisiopatológicas (42-44).

Entretanto não está definido se as respostas ao exercício aeróbico diferem quando há predominância de um componente restritivo ou obstrutivo ou se há maior prevalência de disfunção muscular respiratória no espectro obstrutivo ou restritivo nestes pacientes. Consequentemente, se a disfunção pulmonar representa um marcador de alto risco cardiovascular ou se significa um epifenômeno na IC avançada também é controverso. A subutilização da espirometria em pacientes com IC, a dificuldade da sua interpretação em

estágios avançados da IC, um possível efeito "teto" no qual a gravidade da IC isoladamente define o risco, independente do grau ou tipo de disfunção pulmonar (FIGURA 2) explicam, pelo menos parcialmente esta controvérsia.

Portanto, compreender os mecanismos da limitação funcional em pacientes com IC avançada e o tipo da disfunção pulmonar podem fornecer dados para melhor compreender os testes diagnósticos e, assim identificar potenciais alvos terapêuticos para propor intervenções que melhorem a qualidade de vida e o prognostico destes indivíduos.

Figura 2: Identificação das lacunas de conhecimento sobre a relação da função pulmonar com alterações morfuncionais e prognosticas associadas em indivíduos com IC avançada.



Fonte: próprio autor.
Legenda: A associação preferencial e a magnitude de defeitos obstrutivos ou restritivos com capacidade funcional e com eventos cardiovasculares maiores é pouco explorada (interrogações vermelhas). As interrogações representam as lacunas abordadas no Estudo 1.

Portanto, o Estudo 1 compreende a identificação qualitativa e quantitativa da associação do espectro da disfunção pulmonar restritiva e obstrutiva, com alterações morfofuncionais cardíacas e com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e seus fenótipos. Já o Estudo 2 compreende a identificação qualitativa e quantitativa desta associação com a capacidade aeróbica, com forca muscular respiratória e com a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com IC avançada. Ambos os estudos serão apresentados a seguir.

3. ESTUDO 1: ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR COM A FUNÇÃO E ESTRUTURA CARDÍACAS E A INCIDÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA E REDUZIDA EM IDOSOS: O ESTUDO ARIC

3.1 INTRODUÇÃO

A prevalência de IC aumenta exponencialmente com a idade, consequentemente, a maior carga de doença é observada em idosos (≥65 anos), dentre os quais a IC com fração de ejeção preservada do VE (ICFEP) é responsável por até 80% dos casos IC (45). Alterações relacionadas à idade na estrutura e na função cardíaca e pulmonar são bem descritas (46, 47). No entanto, não é claro até que ponto as interações subclínicas pulmão-coração descritas anteriormente entre adultos jovens se estendem para adultos de maior idade. Além disso, a disfunção pulmonar - e a redução do VEF_1/CVF em particular - já havia sido previamente associada ao risco de ICFEP incidente em comparação à IC com fração de ejeção reduzida (ICFEF) (39). Entretanto, se a redução da CVF, particularmente, e da razão VEF_1/CVF se associam com diferentes magnitudes ao risco de desenvolver ICFEP no final da vida, ainda não está claramente estabelecido.

Assim, a hipótese a ser testada é, no espectro subclínico, que o declínio da VEF_1/CVF e da CVF em idosos da comunidade, assim como em indivíduos mais jovens, tem utilidade na identificação de fenótipos cardíacos distintos e aqueles mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, principalmente IC com fração de ejeção preservada, fenótipo de maior frequência na população geral acima de 65 anos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Utilizando a fenotipagem abrangente de idosos participantes do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) os objetivos foram:

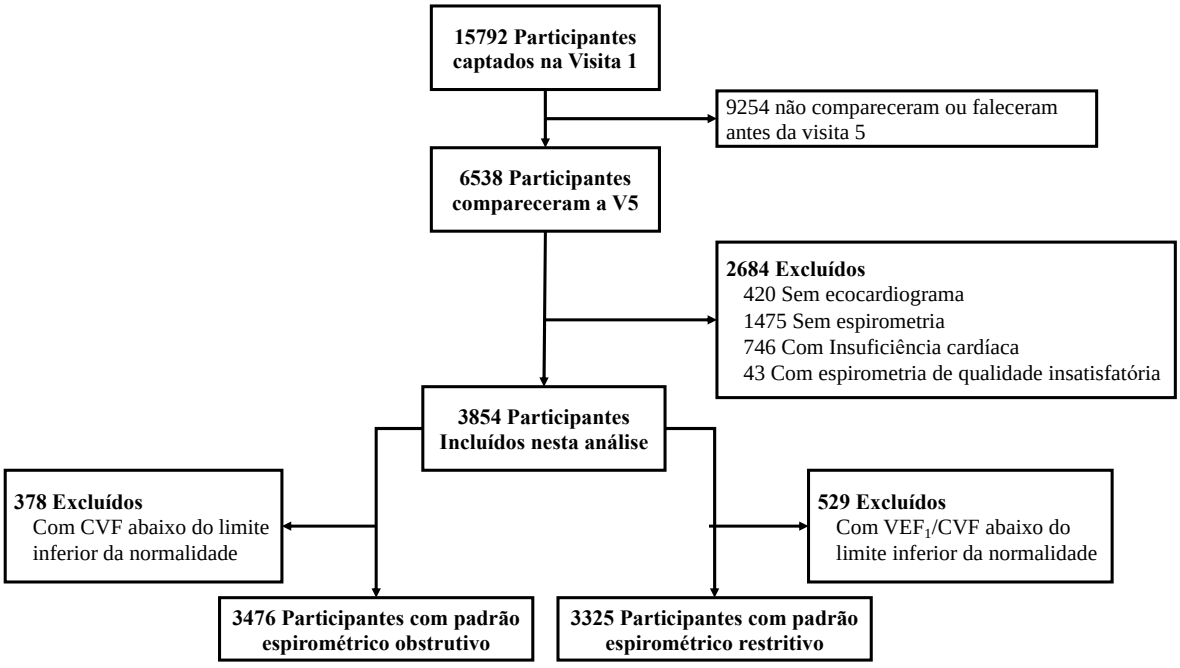
1) definir a magnitude de associação da VEF_1/CVF e da CVF em idosos e o seu declínio da meia idade para a idade avançada, com alterações da estrutura e função cardíaca; e
2) determinar prospectivamente suas associações com o diagnóstico futuro de ICFEP e ICFER na idade avançada.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.3.1 População do Estudo

O ARIC é um estudo de coorte de base populacional, ainda em andamento, que incluiu 15792 participantes de quatro comunidades nos Estados Unidos (Carolina do Norte, Mississippi, Minnesota e Maryland) entre 1987-1989(48). Para esta análise, foram incluídos 3854 participantes livres de IC e submetidos a ecocardiograma e a espirometria de qualidade aceitável(49) na 5ª visita do estudo (2011-2013; idade≥65 anos) (FIGURA 3). Para análises com padrão ventilatório obstrutivo, foi utilizada a razão VEF_1/CVF como variável primária de exposição, excluindo os participantes déficits restritivos ou combinados, ou seja, com CVF abaixo dos limites inferiores da normalidade para idade, sexo, raça e altura com base na equação NHANES III(50). Esta análise incluiu 3.476 participantes. Por outro lado, para análises com padrão ventilatório restritivo baseado na CVF como variável primária de exposição, foram excluídos os participantes com VEF_1/CVF abaixo do limite inferior do normal, de acordo com a equação do NHANES III, deixando 3325 participantes nesse grupo. O estudo ARIC foi aprovado pelos Conselhos de Ética de cada Instituição de cada centro integrante e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Figura 3: Fluxograma demonstrando a definição da amostra do Estudo 1.



3.3.2 Características Clínicas

O diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes foram registrados pelos investigadores, definidas com base na informação dada pelo participante, no uso de medicamentos ou nas aferições em qualquer visita do estudo (pressão arterial acima de 140/90 mmHg e glicemia de jejum ≥126 ou glicemia aleatória ≥200mg/dL, respectivamente) (51). Tabagismo atual ou prévio foi determinado através de questionários aplicados pelos examinadores (51). Fibrilação atrial foi definida com base no ECG em qualquer visita de estudo ou detectados pela divisão de vigilância do estudo ARIC, conforme o Código Internacional de Doenças (CID) relativos às respectivas hospitalizações(52). Doença renal crônica foi definida como a filtração glomerular estimada <60mL/min/1,73m^2 usando a equação CKD-EPI (53). Doença arterial coronariana (infarto do miocárdio ou intervenção coronária) foi verificada pela divisão de vigilância do estudo ARIC relativas às respectivas hospitalizações e ainda em entrevistas anuais por telefone, verificação dos prontuários e adjudicação pelo comitê médico central (54, 55).

A subunidade N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP; imunoensaio Elecsys 2010; Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, USA) e proteína C reativa ultrassensível (PCR-us; método imunoturbidimétrico modular; Roche Diagnostics) foram medidos na visita 5 (56). Os participantes já com diagnóstico de IC na visita 5 foram excluídos desta análise. O diagnóstico de IC foi verificado de várias fontes: hospitalização por IC verificada por análise de prontuários pelo comitê médico de adjudicação, ocorrida desde 2005 (57); registro de internações referentes à CID (9ª e 10ª revisões) associados à insuficiência cardíaca (58); auto-relato de IC na visita 5 ou anteriores, ou informado nas chamadas telefônicas anuais de acompanhamento.

3.3.3 Avaliação da função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada com base nas seguintes variáveis espirométricas: VEF_1, CVF e a razão de ambas. O VEF_1 foi obtido conforme o volume de gás no primeiro segundo de expiração forçada. A CVF foi obtida como o volume de gás exalado vigorosamente após uma inspiração máxima. Ambas usando bocal padronizado e clip nasal(59). Nas visitas 1 (1987-1989) e 2 (1990-1992) do estudo ARIC, a espirometria foi conduzida usando o equipamento Collins Survey II (Collins Medical, Fairfield, Connecticut) e o programa Pulmo-Screen II (PDS Healthcare Products, Brookfield, Wisconsin). Na Visita 5 (2011-2013), foi utilizado um

Espirômetro SensorMed 827 (Ohio Medical Instruction Company, Cincinnati-OH), conectado ao programa Occupational Marketing (OM, Inc., Houston-TX).

A espirometria foi realizada por técnico treinado, seguindo os critérios de qualidade da *American Thoracic Society*(49). Três ou mais exames aceitáveis foram obtidos com pelo menos 5 expirações forçadas, o maior valor foi considerado. Os valores de referência previstos para as três visitas foram derivados das equações do NHANES III, de acordo com idade, sexo, raça e altura (50). As variáveis primárias de exposição foram VEF_1/CVF e o ppCVF avaliadas na visita 5. Foi avaliada ainda a variação longitudinal de cada medida espirométrica, sendo a variável de exposição a diferença entre o valor na Visita 5 e o maior valor nas Visitas 1 ou 2.

3.3.4 Avaliação da Estrutura e Função Cardíacas

Os dados ecocardiográficos foram adquiridos por equipes treinadas para o estudo, usando equipamento de imagem uniforme (Philips iE33 Ultrasound systems com Vision 2011 e transdutor X5-1 xMatrix para Doppler 2D, e 3D) e protocolo de aquisição único (60). Todas as medidas quantitativas foram realizadas em um Centro de Leitura Ecocardiográfica dedicado (Hospital Brigham and Women's, Boston, EUA), oculto às informações clínicas (60). As medidas quantitativas seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia(61, 62), incluindo medidas da estrutura do ventrículo esquerdo (VE), função sistólica e diastólica, função do ventrículo direito (VD) e hemodinâmica pulmonar (63, 64). A pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) foi estimada a partir da velocidade de pico do jato de regurgitação tricúspide ao Doppler, quando disponível (60).

3.3.5 Incidência de insuficiência Cardíaca após a 5ª visita

Os participantes da coorte ARIC passam por vigilância ativa monitorando a incidência de eventos cardiovasculares, incluindo IC. Diagnósticos novos de IC após a Visita 5 baseiam-se na adjudicação pelo comitê médico de estudo ARIC referentes a hospitalizações associadas à IC, conforme descrito anteriormente (57). A fração de ejeção do VE (FEVE) no momento da hospitalização foi extraído, se disponível. Os resultados de interesse incluíram todos os casos incidentes de IC após a Visita 5, IC incidente com FEVE ≥50% na hospitalização (ICFEF) e IC incidente com FEVE <50% na hospitalização (ICFEF). Se a FEVE no momento da internação não estivesse disponível, a FEVE mais recente disponível dentro de 6 meses após a hospitalização referência seria usada, caso não houvesse novo infarto do miocárdio. A morte

foi verificada através do Registro Nacional de Óbitos. Os participantes foram acompanhados para esta análise até 31 de dezembro de 2018.

3.3.6 Análise Estatística

Para a análise transversal, os participantes foram categorizados de acordo com os quartis específicos por sexo para VEF_1/CVF e para ppCVF, com o primeiro quartil representando a pior e o quarto quartil a melhor função pulmonar. As características basais na Visita 5 foram descritas usando média e desvio padrão ou mediana e percentil 25-75 para variáveis contínuas e números absolutos e porcentagens para variáveis categóricas.

Regressões linear e logística e teste de qui-quadrado para tendência foram utilizados para avaliar associações entre características e medidas da função pulmonar nos modelos não ajustados e ajustados para idade, sexo e raça. Para a associação da função pulmonar com os resultados ecocardiográficos, além do ajuste demográfico, ajustes adicionais também foram realizados para possíveis fatores de confusão (índice de massa corporal, tabagismo atual ou anterior, hipertensão, diabetes, fibrilação atrial e NT-proBNP e PCR-us). As associações entre VEF_1/CVF e ppCVF como variáveis contínuas e as medidas ecocardiográficas foram avaliadas usando equações polinomiais (*splines*) cúbicas restritas para avaliar possíveis associações não lineares. Análises semelhantes foram realizadas usando o delta da função pulmonar (Visita 5 menos o maior da Visita 1 ou Visita 2) como a variável de exposição.

Os modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usados para determinar a associação entre a função pulmonar basal(Visita 5), contínua e categórica, e a subsequente IC incidental e morte. Modelos multivariados foram ajustados para dados demográficos, e para os confundidores obesidade, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, diabetes, hipertensão e NT-proBNP. Quantificamos a magnitude de mediação em que cada covariável atenuou a associação de ppCVF com a IC incidental, comparando o coeficiente do modelo para ppCVF em modelos com ou sem cada covariável.

Todos os modelos ajustados para dados demográficos e intervalos de confiança de 95% foram derivados do *bootstrap* de 2000 amostras. A associação não linear foi investigada por meio de regressão cúbica restrita (*spline*) com o número de nós selecionados para minimizar o modelo AIC (3 a 7 nós testados). A presunção de riscos proporcionais foi testada para todos os modelos usando resíduos de Schoenfeld. Um valor de p bicaudal <0,05 foi considerado significativo para todas as análises. A análise estatística foi realizada usando o programa Stata v.14.2 (Stata Corp LP, College Station, TX).

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Características da população

Entre os 3854 participantes incluídos nesta análise, a idade média foi de 75,0±5,0 anos, 60% mulheres, 19% eram negros e 61% eram fumantes (TABELA 1). Os participantes não incluídos devido aos dados faltantes ou à má qualidade da espirometria ou do ecocardiograma, ou portadores de insuficiência cardíaca, eram mais velhos, mais frequentemente de raça negra, com maior IMC, maior prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas e níveis mais altos de PCR-us e NT-proBNP (TABELA 1). A distribuição de sexo e de tabagismo foram semelhantes entre os incluídos e não incluídos.

Tabela 1: Características de todos os participantes que compareceram a 5ª Visita do Estudo ARIC (n=6538).

	Excluídos (n=2684)	**Incluídos (n=3854)**	**p**
Demográficas e Clínicas			
Idade, anos	76,93 ± 5,50	75,03 ± 4,96	<0,001
Masculino, n(%)	1141 (42%)	1552 (40%)	0,07
Raça negra, n(%)	797 (30%)	746 (19%)	<0,001
Hipertensão, n(%)	2413 (90%)	3086 (80%)	<0,001
Diabetes, n(%)	1212 (45%)	1303 (34%)	<0,001
Tabagismo, n(%)			
Prévio	1680 (63%)	2335 (61%)	0,10
Atual	139 (6%)	224 (6%)	0,85
Fibrilação atrial, n(%)	323 (12%)	174 (4%)	<0,001
Doença renal crônica, n(%)	927 (36%)	936 (24%)	<0,001
Doença arterial coronariana, n(%)	524 (21%)	267 (7%)	<0,001
Exame Físico			
Altura, cm	165,5 ± 9,8	165,7 ± 9,4	0,46
IMC, kg/m^2	29,2 ± 6,4	28,5 ± 5,4	<0,001
Frequência cardíaca, bpm	64 ± 11	62 ± 10	<0,001
Pressão sistólica, mmHg	132 ± 20	130 ± 17	<0,001
Pressão diastólica, mmHg	66 ± 12	67 ± 11	0,033
Exames Laboratoriais			
Hemoglobina, g/dL	13,1 ± 1,5	13,4 ± 1,5	<0,001
eTFG, mL/min,1,73m^2	66,5 ± 18,9	71,3 ± 16,5	<0,001
PCR ultrassensível, mg/L	2,3 [1,1, 5,2]	1,9 [0,9, 4,0]	<0,001
NT-proBNP, pg/mL	176,1 [85,9, 407,7]	119,2 [62,2, 225,7]	<0,001

Fonte: próprio autor.

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75].

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; PCR: proteína C reativa; NT-pro-BNP: fragmento N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético tipo B

3.4.2 Padrão Ventilatório Obstrutivo

Entre os 3476 participantes livres de déficit restritivo, a média do VEF_1/CVF foi de 72,5 ± 8,3, a CVF foi de 3,1±0,9L e a ppCVF foi de 100±15%. VEF_1/CVF reduzida foi associada à idade mais elevada e à raça branca. Considerando idade, sexo e raça, o menor VEF_1/CVF também foi associado ao tabagismo, fibrilação atrial e maior NT-proBNP, mas à menor prevalência de diabetes e menor IMC (TABELA 2). Apesar dos quartis não terem associação com variáveis ecocardiográficas (TABELA 3), quando modelado continuamente, menor VEF_1/CVF também foi associado a maior PSAP, considerando o ajuste pleno (coeficiente ß -0,04 [IC95% -0,07; -0,01], p = 0,004; TABELA SUPLEMENTAR 1; FIGURA 4).

Tabela 2: Características demográficas e clínicas da população estudada conforme os quartis da relação VEF_1/CVF, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC 5 (n=3834) (continua).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	
Participantes, n	870	869	869	868	**p-tend**
VEF_1/CVF	61,8 ± 7,4	71,1 ± 2,1	75,8 ± 1,8	81,3 ± 2,9	
Limites feminino	28,21-69,84	69,86-74,69	74,70-78,90	78,91-96,26	
Limites masculino	25,19-66,24	66,27-71,84	71,89-76,74	76,75-91,65	
Demográficas					
Idade, anos	76,2 ± 5,3	75,6 ± 4,8	74,7 ± 5,0	74,2 ± 4,7	<0,001*
Masculino, n (%)	338 (40%)	338 (40%)	338 (40%)	337 (40%)	-
Raça negra, n (%)	112 (13%)	132 (15%)	176 (20%)	272 (31%)	<0,001*
Centro, n (%)					<0,001*
Forsyth	215 (25%)	196 (23%)	160 (18%)	168 (19%)	
Jackson	97 (11%)	122 (14%)	163 (19%)	253 (29%)	
Minneapolis	297 (34%)	297 (34%)	268 (31%)	228 (26%)	
Washington	261 (30%)	254 (29%)	278 (32%)	219 (25%)	
História patológica					
Hipertensão, n (%)	682 (78%)	691 (79%)	691 (79%)	697 (80%)	0,81
Diabetes, n (%)	233 (27%)	276 (32%)	312 (36%)	310 (36%)	<0,001
Tabagismo, n (%)					
Atual	72 (8%)	41 (5%)	43 (5%)	25 (3%)	<0,001
Prévio	622 (71%)	498 (57%)	484 (56%)	471 (54%)	<0,001
Fibrilação atrial, n (%)	52 (6%)	44 (5%)	32 (4%)	22 (3%)	0,01
DRC, n (%)	242 (28%)	208 (24%)	204 (24%)	191 (22%)	0,31
DAC, n (%)	90 (11%)	78 (9%)	70 (8%)	83 (10%)	0,49
IAM, n (%)	67 (8%)	59 (7%)	44 (5%)	64 (8%)	0,91
Exame Físico					
Altura, cm	165 ± 9	166 ± 10	165 ± 9	165 ± 9	<0,001
IMC, kg/m^2	26,8 ± 5,0	27,8 ± 4,8	29,0 ± 5,4	29,4 ± 5,2	<0,001
IMC>30kg/m^2; n(%)	196 (23%)	258 (30%)	310 (36%)	334 (39%)	<0,001

Tabela 2: Características demográficas e clínicas da população estudada conforme os quartis da relação VEF_1/CVF, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3834) (conclusão).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	
Participantes, n	870	869	869	868	**p-tend**
VEF_1/CVF	61,8 ± 7,4	71,1 ± 2,1	75,8 ± 1,8	81,3 ± 2,9	
Limites feminino	28,21-69,84	69,86-74,69	74,70-78,90	78,91-96,26	
Limites masculino	25,19-66,24	66,27-71,84	71,89-76,74	76,75-91,65	
Freq. cardíaca, bpm	62 ± 10	61 ± 10	62 ± 10	62 ± 10	0,46
PA sistólica, mmHg	129 ± 17	130 ± 18	130 ± 17	130 ± 17	0,17
PA diastólica,mmHg	66 ± 10	66 ± 10	67 ± 10	68 ± 10	0,06
Exames Laboratoriais					
Hemoglobina, g/dL	13,4 ± 1,4	13,4 ± 1,3	13,5 ± 1,7	13,3 ± 1,5	0,67
eTFG, mL/min1,73m^2	69,3 ± 16,9	71,0 ± 15,4	71,8 ± 15,9	72,9 ± 16,6	0,16
PCR-us, mg/L	1,7 [0,9, 3,7]	1,7 [0,8, 3,4]	2,0 [1,0, 4,3]	1,9 [0,9, 4,0]	0,29[#]
NT-proBNP, pg/mL	150 [77, 272]	127 [70, 239]	107 [56, 200]	88 [49, 168]	<0,001[#]
Espirometria					
VEF_1, L	1,9 ± 0,6	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	<0,001
CVF, L	3,0 ± 0,8	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,8	<0,001
ppCVF, %	101 ± 17	102 ± 15	100 ± 14	99 ± 15	<0,001

FONTE: próprio autor

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75]

Legenda: DRC: doença renal crônica; DAC: doença arterial coronariana; IAM: história de infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; PCR-us: proteína C reativa ultrassensível; NT-pro-BNP: fragmento N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético tipo B. Valor de p ajustado para idade, sexo e raça. *Valor do p para a tendência, não ajustado. [#]Valor do p demonstrado para a tendência após transformação logarítmica

Em um seguimento mediano de 5,6 [percentil 25-75% 5,1-6,1] anos, 335 participantes morreram e 160 participantes desenvolveram IC (78 ICFEP, 64 ICFER, 18 FEVE desconhecida). A relação VEF_1/CVF mais baixa foi associada a um risco aumentado de desenvolver IC e à mortalidade por qualquer causa (TABELA 4; FIGURA 5).

O declínio absoluto médio no VEF_1/CVF da Visita 1 ou 2 à Visita 5 foi de -4,6±5,5. A mudança no VEF_1/CVF não foi associada à alteração na estrutura ou função cardíaca tardia além da VEF_1/CVF observada na Visita 5 nos modelos multivariados (TABELA SUPLEMENTAR 2). O declínio no VEF_1/CVF da meia idade para a idade avançada não foi significativamente associado ao risco de IC incidente ou mortalidade por todas as causas, além valor do VEF_1/CVF da Visita 5 (TABELA SUPLEMENTAR 3).

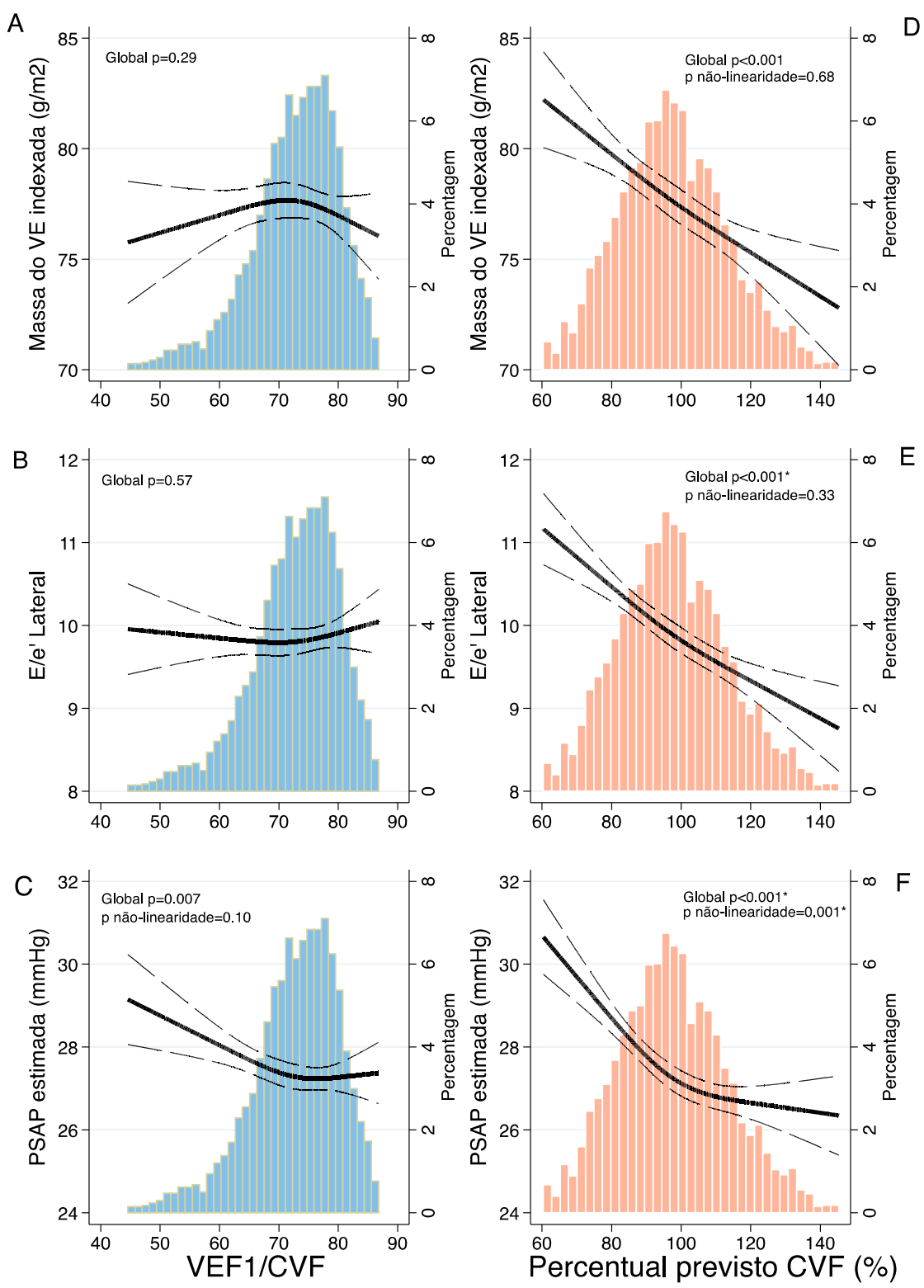
Tabela 3: Padrões ecocardiográficos da população estudada conforme os quartis da relação VEF_1/CVF, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3834).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**
Participantes, n	870	869	869	868	**p-tend**	**p-tend**
VEF_1/CVF	61,8 ± 7,4	71,1 ± 2,1	75,8 ± 1,8	81,3 ± 2,9		
Limites feminino	28,21-69,84	69,86-74,69	74,70-78,90	78,91-96,26		
Limites masculino	25,19-66,24	66,27-71,84	71,89-76,74	76,75-91,65		
Estrutura						
Espessura média parede do VE, cm	0,96 ± 0,14	0,97 ± 0,14	0,98 ± 0,13	0,97 ± 0,12	0,11	-
Espessura relativa parede do VE, cm	0,42 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,67	-
Massa do VE indexada, g/m^2	77 ± 19	79 ± 19	77 ± 18	76 ± 16	0,55	-
Massa do VE, g	140 ± 42	145 ± 3	145 ± 41	142 ±36	0,45	-
VDFVE indexado, mL/m^2	43 ± 10	44 ± 10	43 ± 10	43 ± 10	0,14	-
Função sistólica						
Fração de ejeção do VE, %	65,9 ± 5,9	65,9 ± 6,0	66,0 ± 58	66,1 ± 5,7	0,09	-
Strain longitudinal, %	-18,1 ± 2,4	-18,2 ± 2,4	-18,1 ± 2,3	-18,3 ± 2,3	0,15	-
Volume sistólico indexado, mL/m^2	50 ± 15	49 ± 13	47 ± 13	48 ± 16	0,98	-
Função diastólica						
Onda E, cm/seg	67 ± 19	66 ± 18	66 ± 17	66 ± 17	0,10	-
Onda A, cm/seg	79 ± 19	78 ± 19	80 ± 18	80 ± 18	0,05	-
Razão E/A	0,87 ± 0,28	0,87 ± 0,27	0,84 ± 0,26	0,85 ± 0,27	0,004	0,36
e' lateral, cm/s	7,2 ± 2,1	7,1 ± 2,0	7,1 ± 2,0	7,2 ± 2,0	0,04	0,37
E/e' lateral	10,1 ± 3,9	9,9 ± 3,6	9,9 ± 3,7	9,7 ± 3,3	0,84	-
Volume do AE indexado, mL/m^2	25,5 ± 9,9	26,1 ± 7,9	25,0 ± 8,0	25,1 ± 7,4	0,38	-
Ventrículo direito e Pressão pulmonar						
PSAP estimada, mmHg	28,2 ± 5,5	27,5 ± 5,1	27,5 ± 5,0	27,3 ± 5,2	0,09	-
Fração de mudança da área do VD	0,53 ± 0,08	0,53 ± 0,08	0,52 ± 0,07	0,52 ± 0,07	0,23	-

FONTE: próprio autor

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75]. Legenda: VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito. Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: idade, sexo, raça, tabagismo ativo ou prévio, hipertensão, diabetes, fibrilação atrial, transformação logarítmica da PCR-ultrassensível e do NT-proBNP. Modelo 2 demonstrado apenas quando $p<0,05$ no Modelo 1..

Figura 4: Associação contínua de VEF_1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho claro) com massa do VE, razão E/e 'e PASP na 5ª Visita do estudo ARIC usando *splines* cúbicos restritos.



Fonte: próprio autor.
Legenda: Os modelos foram ajustados para idade, sexo e raça e variáveis de exposição primária (VEF_1/CVF e ppCVF) usando *splines* cúbicos restritos com 3 nós. * p <0,05 nos modelos ajustados adicionalmente para índice de massa corporal, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, hipertensão, diabetes e log (NT-proBNP)

Tabela 4: Associação da função pulmonar na 5ª visita do Estudo ARIC com a incidência de insuficiência cardíaca (tempo mediano de acompanhamento de 5,6 anos), incluindo IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e com fração de ejecção reduzida (ICFER) e com mortalidade por qualquer causa (tempo mediano de acompanhamento de 5,7 anos).

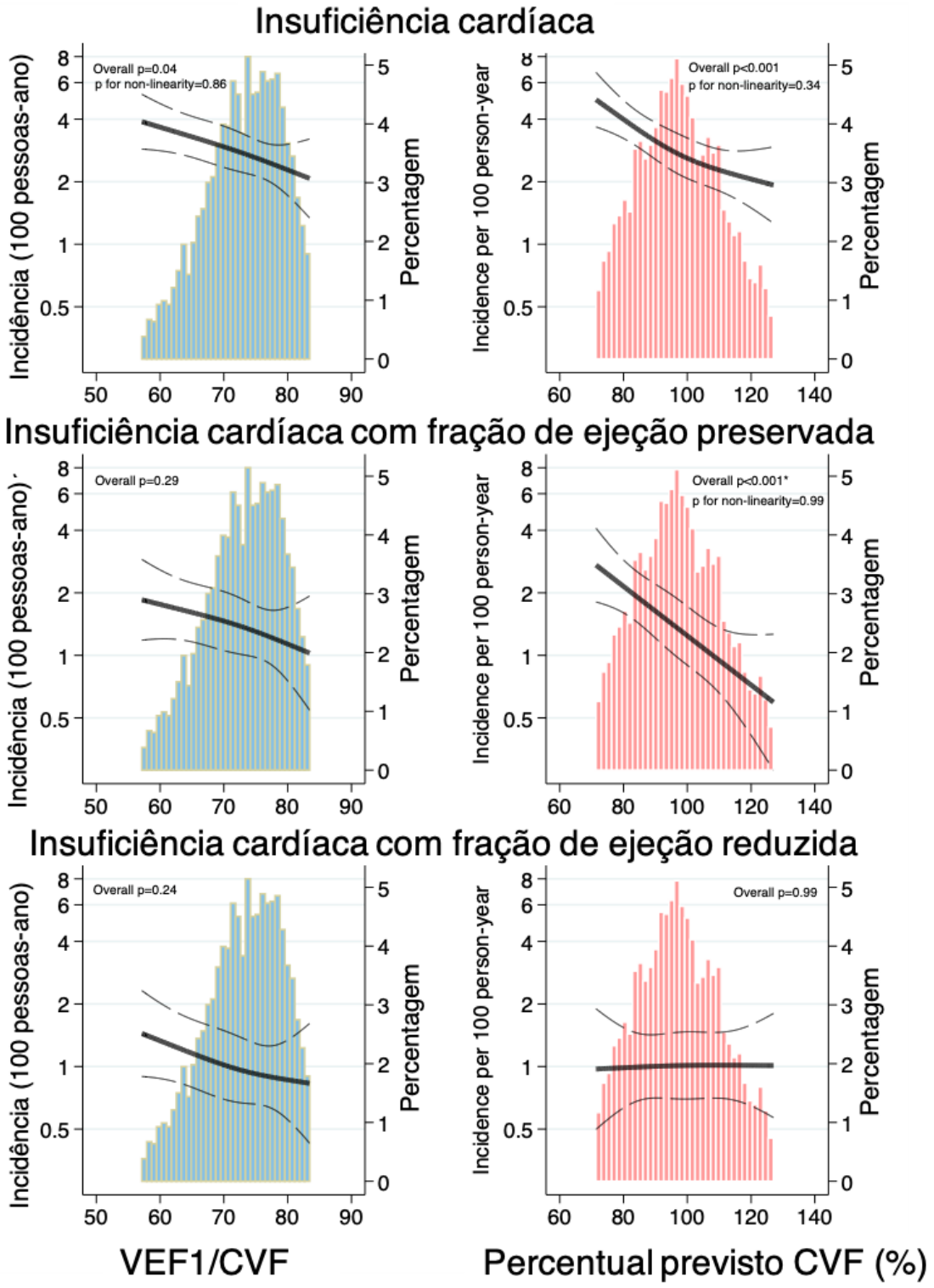
Desfecho	Eventos	Modelo 1* HR (95%CI) *por 10 unidades de redução*	p	Modelo 2* HR (95%CI) *por 10 unidades de redução*	p
VEF_1/CVF (3476)					
Insuficiência cardíaca	160	1.27 (1.07-1.51)	0.006	1.21 (1.01-1.47)	0.04
ICFEP	78	1.24 (0.97-1.60)	0.09	1.21 (0.92-1.61)	0.17
ICFER	64	1.28 (0.98-1.68)	0.07	1.18 (0.88-1.58)	0.28
Mortalidade	335	1.37 (1.23-1.54)	<0.001	1.30 (1.15-1.47)	<0.001
ppCVF (3325)					
Insuficiência cardíaca	157	1.20 (1.09-1.32)	<0.001	1.08 (0.97-1.19)	0.16
ICFEP	78	1.32 (1.15-1.51)	<0.001	1.20 (1.03-1.39)	0.018
ICFER	58	1.00 (0.86-1.16)	0.96	0.89 (0.76-1.04)	0.15
Mortalidade	310	1.14 (1.07-1.22)	<0.001	1.13 (1.06-1.21)	<0.001

FONTE: próprio autor.
*Modelo 1: idade, sexo, raça. Modelo 2: idade, sexo, raça, IMC, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes, log(NT-proBNP), e estratificado pela presença de fibrilação atrial, todos no basal da visita 5.

3.4.3 Padrão ventilatório restritivo

Entre os 3325 participantes livres de déficit obstrutivo, a média do VEF_1/CVF foi de 75,0±4,9, a CVF foi de 3,0±0,9 L e a ppCVF foi de 98±17%. A ppCVF mais baixa foi associada à idade mais jovem e a não-negros. Considerando a idade, sexo e raça, a menor ppCVF foi associada ao tabagismo, hipertensão, diabetes e maior IMC, PCR-us e NT-proBNP (TABELA 5). Nos modelos ajustados para idade, gênero e raça, a menor ppCVF foi associada a maior espessura e massa da parede do VE, menor índice de volume diastólico final do VE (VDFVEi), pior *strain* longitudinal, menor volume sistólico indexado, maior volume de átrio esquerdo e maior E/e' e PASP. Após um ajuste adicional para comorbidades clínicas e biomarcadores, as associações com espessura e massa da parede do VE, VDFVEi, *strain* longitudinal, E/e' e PASP persistiram (TABELA 6 e FIGURA 4). Achados semelhantes foram observados quando a ppCVF foi modelada continuamente (TABELA SUPLEMENTAR 4).

Figura 5: Associações contínuas de VEF_1/CVF (azul) e porcentagem de CVF prevista (vermelho claro) na 5ª Visita do estudo ARIC com incidência subsequente de IC geral, ICFEF e ICFEF.



Fonte: próprio autor.
Legenda: Os modelos foram ajustados para idade, sexo, raça e variáveis de exposição primária (VEF_1/CVF e CVF por cento prevista) usando *splines* cúbicos restritos com 3 nós. * p <0,05 nos modelos ajustados adicionalmente para índice de massa corporal, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, hipertensão, diabetes, log (NT-proBNP).

Tabela 5: Características demográficas e clínicas da população conforme os quartis do percentual da CVF prevista, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3325).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	
Participantes, n	832	831	831	831	**p-tend**
ppCVF	77,0 ± 8,1	92,0 ± 3,2	102,3 ± 3,6	119,9 ± 11,2	
Limites feminino	34,40-87,26	87,31-97,66	97,68-109,64	109,65-173,90	
Limites masculino	43,23-85,23	85,24-95,61	95,67-106,34	106,35-154,83	
Idade, anos	74,2 ± 4,6	74,3 ± 4,6	75,0 ± 4,8	76,5 ± 5,4	<0,001*
Masculino, n (%)	325 (39%)	325 (39%)	325 (39%)	325 (39%)	-
Raça negra, n (%)	159 (19%)	137 (17%)	169 (20%)	209 (25%)	<0,001*
Centro, n (%)					<0,001*
Forsyth	155 (19%)	179 (21%)	168 (20%)	180 (22%)	
Jackson	150 (18%)	128 (15%)	154 (18%)	189 (23%)	
Minneapolis	256 (31%)	258 (31%)	278 (33%)	249 (30%)	
Washington	271 (33%)	266 (32%)	231 (28%)	213 (26%)	
História patológica					
Hipertensão, n (%)	712 (86%)	670 (81%)	649 (78,1%)	642 (77,3%)	<0,001
Diabetes, n (%)	363 (44%)	289 (35%)	259 (31,2%)	234 (28,2%)	<0,001
Tabagismo, n (%)					
Atual	54 (7%)	43 (5%)	36 (4%)	24 (3%)	0,002
Prévio	505 (61%)	486 (58%)	466 (56%)	453 (54%)	0,02
Fibrilação atrial, n (%)	37 (4%)	35 (4%)	32 (4%)	36 (4%)	0,34
DRC, n (%)	194 (23%)	197 (24%)	215 (26%)	194 (23%)	0,05
DAC, n (%)	81 (10%)	80 (10%)	80 (10%)	71 (9%)	0,06
IAM, n (%)	64 (8%)	53 (7%)	49 (6%)	55 (7%)	0,19
Exame Físico					
Altura, cm	166 ± 9	166 ± 9	166 ± 9	164 ± 9	<0,001
IMC, kg/m^2	30,6 ± 6,1	29,0 ± 5,2	28,1 ± 4,9	27,2 ± 4,5	<0,001
IMC>30 kg/m^2; n(%)	408 (49%)	301 (36%)	264 (32%)	186 (22%)	<0,001
Freq. cardíaca, bpm	63 ± 10	62 ± 10	61 ± 10	61 ± 10	<0,001
PA sistólica, mmHg	131 ± 18	129 ± 16	130 ± 17	130 ± 17	0,004
PA diastólica, mmHg	68 ± 10	67 ± 10	67 ± 10	67 ± 10	0,22
Exames Laboratoriais					
Hemoglobina, g/dL	13,3 ± 1,4	13,4 ± 1,4	13,4 ± 1,8	13,3 ± 1,3	0,01
eTFG, mL/min,1,73m^2	71,9 ± 17,1	71,8 ± 16,2	70,6 ± 16,6	71,1 ± 16,1	0,16
PCR-us, mg/L	2,5 [1,2, 5,3]	2,0 [1,0, 4,1]	1,7 [0,8, 3,5]	1,4 [0,7, 3,1]	<0,001[#]
NT-proBNP, pg/mL	126 [64, 241]	111 [55, 218]	113 [59, 213]	111 [63, 208]	<0,001[#]
Espirometria					
VEF_1, L	1,8 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,7	<0,001
CVF, L	3,0 ± 0,8	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,8	2,9 ± 0,8	<0,001
VEF_1/CVF	74,8 ± 5,2	74,6 ± 4,9	74,6 ± 5,1	73,6 ± 5,3	<0,001

FONTE: próprio autor

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75].

Legenda: DRC: doença renal crônica; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; PCR-us: proteína C reativa ; NT-pro-BNP: fragmento N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético tipo B; Valor de p ajustado para: idade, sexo, raça; *Valor do p para a tendência, não ajustado. [#]Valor do p demonstrado para a tendência após transformação logarítmica.

Tabela 6: Padrões ecocardiográficos da população estudada conforme os quartis do percentual da CVF prevista, de acordo com o sexo, na 5ª visita do estudo ARIC (n=3325).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**
Participantes, n	832	831	831	831	**p-tend**	**p-tend**
ppCVF	77,0 ± 8,1	92,0 ± 3,2	102,3 ± 3,6	119,9 ± 11,2		
Limites feminino	34,40-87,26	87,31-97,66	97,68-109,64	109,65-173,90		
Limites masculino	43,23-85,23	85,24-95,61	95,67-106,34	106,35-154,83		
Estrutura						
Espessura média parede do VE, cm	1,00 ± 0,14	0,98 ± 0,12	0,97 ± 0,13	0,96 ± 0,12	<0,001	0,001
Espessura relativa parede do VE, cm	0,43 ± 0,08	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,01	0,35
Massa do VE indexada, g/m^2	80,1 ± 18,8	77,4 ± 18,6	76,9 ± 18,1	76,0 ± 16,7	<0,001	0,25
Massa do VE, g	155 ± 44	146 ± 42	143 ± 41	137 ± 37	<0,001	0,001
VDFVE indexado, mL/m^2	42 ± 9	43 ± 10	43 ± 10	44 ± 10	<0,001	<0,001
Função sistólica						
Fração de ejeção do VE, %	65,7 ± 6,1	65,8 ± 5,8	66,1 ± 6,1	66,0 ± 5,4	0,06	-
Strain longitudinal, %	-17,9 ± 2,6	-18,2 ± 2,4	-18,4 ± 2,3	-18,2 ± 2,3	<0,001	0,04
Volume sistólico indexado, mL/m^2	48 ± 14	47 ± 13	49 ± 16	49 ± 15	0,013	0,31
Função diastólica						
Onda E, cm/seg	69 ± 19	67 ± 17	66 ± 17	64 ± 16	<0,001	<0,001
Onda A, cm/seg	81 ± 20	80 ± 18	79 ± 18	78 ± 18	<0,001	0,003
Razão E/A	0,87 ± 0,30	0,86 ± 0,26	0,86 ± 0,26	0,84 ± 0,26	0,53	-
e' lateral, cm/s	7,1 ± 2,0	7,1 ± 2,0	7,1 ± 2,0	7,2 ± 2,1	0,001	0,02
E/e' lateral	10,5 ± 3,9	10,0 ± 3,6	9,8 ± 3,4	9,5 ± 3,3	<0,001	<0,001
Volume do AE indexado, mL/m^2	25,9 ± 9,1	25,3 ± 8,5	25,2 ± 7,2	25,5 ± 7,8	0,005	0,66
Ventrículo direito e Pressão pulmonar						
PSAP estimada, mmHg	28,7 ± 6,1	27,7 ± 5,3	27,2 ± 4,8	27,2 ± 4,7	<0,001	0,005
Fração de mudança da área do VD	0,52 ± 0,08	0,52 ± 0,07	0,52 ± 0,08	0,53 ± 0,07	0,08	-

FONTE: próprio autor

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75].

Legenda: VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito. Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: idade, sexo, raça, tabagismo ativo ou prévio, hipertensão, diabetes, IMC, transformação logarítmica da PCR-ultrassensível e do NT-proBNP. Modelo 2 demonstrado apenas quando p<0,05 no Modelo 1. *Valor do p para a tendência, não ajustado. #Valor do p demonstrado para a tendência após transformação logarítmica.

Em um acompanhamento médio de 5,6 [25-75º percentil 5,1-6,1] anos, 157 (5,1%) participantes desenvolveram IC e 310 (9,3%) morreram. Dos casos incidentes de IC, 78 eram ICFEF, 58 eram ICFEF e 21 ocorreram com FEVE desconhecida. Considerando idade, sexo e raça, menor ppCVF foi associada a um risco aumentado de IC incidente, ICFEF e mortalidade por todas as causas, mas não de ICFER (TABELA 4, FIGURA 5). Nos modelos totalmente ajustados, as associações com ICFEP incidente e mortalidade por todas as causas persistiram. NT-proBNP e IMC foram os responsáveis pela maior atenuação da associação de ppCVF com IC incidente (TABELA 7).

Tabela 7: Proporção da mediação de covariáveis nos modelos de regressão de Cox para associação do percentual previsto da CVF (por 10 unidades de redução) e incidência de insuficiência cardíaca.

Modelos	**ppCVF e Insuficiência cardíaca**		
	HR (95% CI)	**Coef.**	**Redução do Coef. (95% CI)**
Demográfico (idade, sexo e raça)	1,21 (1,10, 1,33)	0,19	REF,
Demográfico + Índice de massa corporal	1,16 (1,05, 1,28)	0,15	19% (6% a 49%)
Demográfico + Doença coronariana	1,21 (1,10, 1,32)	0,19	1% (-2% a 6%)
Demográfico + Fibrilação atrial	1,22 (1,11, 1,35)	0,19	-6% (-19% a 3%)
Demográfico + Hipertensão	1,19 (1,08, 1,31)	0,18	7% (2% a 16%)
Demográfico + Diabetes	1,19 (1,08, 1,31)	0,18	7% (0% a 19%)
Demográfico + NTproBNP(log)	1,12 (1,02, 1,24)	0,12	38% (18% a 85%)

Fonte: próprio autor

Legenda: Coef.: coeficiente. O *bootstrap* foi derivado de 2000 amostras e indicou que o efeito indireto do coeficiente foi significativo para NT-proBNP e IMC, sugerindo estas covariáveis respondem pelo maior peso da associação de baixa ppCVF com IC neste modelo.

O declínio absoluto médio na ppCVF da Visita 1 ou 2 à Visita 5 foi de –3,1±13,3, variando de -18,6±7,1 no quartil de maior declínio a +13,8±9,9 no quartil de maior aumento (TABELA SUPLEMENTAR 5). Considerando a idade, sexo e raça, e o valor de ppCVF na Visita 5, maior declínio de ppCVF do meio para o final da vida associou-se a maior massa do VE, volume do átrio esquerdo, relação E/a e PSAP. Também foram observadas associações com menor FEVE e maior alteração na variação da área do VD. Nos modelos totalmente ajustados, persistiram associações com massa do VE, volume do átrio esquerdo, relação E/a e variação da área do VD. Em modelos totalmente ajustados, o declínio da ppCVF da meia idade para idade avançada não foi significativamente associado à incidência de IC ou morte, além do valor da Visita 5 (TABELA SUPLEMENTAR 3).

3.5 DISCUSSÃO

Nesta análise, composta de significativo número de idosos da comunidade, amplamente caracterizados, observamos os seguintes achados: 1) a redução do ppCVF, e o maior declínio na ppCVF da meia idade para a idade avançada, estão fortemente associados à maior massa do VE, maior pressão de enchimento do VE e maior PSAP no final da vida, independentemente de aspectos demográficos e de outras comorbidades frequentes; 2) A ppCVF mais baixa está associada ao risco aumentado de ICFEP , independente do IMC e de outras comorbidades cardiovasculares; 3) A menor VEF_1/CVF está associada de forma independente à maior PSAP e ao aumento da incidência de IC global. Juntos, esses achados demonstram que associações subclínicas relevantes entre as disfunções pulmonar e cardiovascular persistem até o final da vida, especialmente aquelas com padrão espirométrico restritivo, relativamente menos estudado que o padrão obstrutivo.

A doença pulmonar estabelecida está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, principalmente entre os idosos (4). Coortes longitudinais comunitárias de adultos jovens e de meia idade demonstraram que doenças pulmonares de menor gravidade - ou mesmo alterações subclínicas na função pulmonar - se associam a comprometimentos subclínicos na estrutura e função cardíacas e com seu prognóstico. Entre 2816 participantes do Estudo Multiétnico de Aterosclerose (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*: MESA; idade 61±10 anos), o maior grau de obstrução das vias aéreas, com base no percentual de enfisema pela tomografia computadorizada de tórax ou menor VEF_1/CVF, foi associada a menores volume diastólico final do VE, volume sistólico e débito cardíaco (19). Além disso, em uma amostra mais jovem de 3.000 participantes da coorte Desenvolvimento de Risco Coronariano em Adultos Jovens (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults study*: CARDIA; idade média 50 ± 4 anos), o maior declínio na VEF_1/CVF do início da idade adulta à meia-idade foi associado a menor tamanho do AE e menor débito cardíaco. No entanto, pouco se sabe quanto à persistência dessa relação no final da vida e suas consequências prognósticas, quando múltiplas comorbidades cardiovasculares podem influenciar mutuamente a estrutura e a função cardíaca. Neste trabalho com pessoas de 75±5 anos de idade, o pior VEF_1/CVF foi associado a maior PSAP. Diferentemente do CARDIA, a mudança no VEF_1/CVF do meio para o final da vida não foi associada independentemente à estrutura e função cardíaca. É possível que alterações relacionadas à idade e carga cumulativa de múltiplas comorbidades cardiovasculares exerçam efeitos mais robustos sobre a estrutura e a função cardíaca que a disfunção pulmonar em idosos em comparação com as coortes mais jovens.

Embora a DPOC estabelecida esteja associada a DCV e IC, reduções subclínicas na relação VEF_1/CVF também parecem preditivas para a incidência de IC(4). Em uma análise transversal de 15010 indivíduos no Estudo de Saúde Gutenberg (*Gutenberg Health Study*; idade média de 55±11 anos), a menor relação VEF_1/CVF foi associada a maior risco de desenvolver IC, ICFEP e ICFER (32). Da mesma forma, menor VEF_1/CVF foi associada ao risco de ICFEP - mas não de ICFER - nas análises ajustadas entre 1.038 participantes no *Framingham Heart Study* (idade de 76±5 anos). Observamos associações do VEF_1/CVF reduzido com IC incidente e mortalidade por qualquer causa. No entanto, quando modelada continuamente, essa associação não pareceu diferencial entre ICFEP e ICFER.

Há menos dados disponíveis sobre a associação de padrões ventilatórios restritivos à estrutura e função cardíaca, embora evidências existentes sugiram associações mesmo antes da manifestação clinica da DCV. A fisiologia restritiva pode resultar de alterações no parênquima pulmonar, pleura, parede torácica ou aparelho neuromuscular(7), principalmente em idosos entre os quais a cifoescoliose e a sarcopenia são frequentes. No *Jackson Heart Study* (JHS; mediana de 55 anos), o padrão espirométrico restritivo foi associado à maior relação E/a e PSAP, mas não à massa do VE indexada (65). Da mesma forma, no *Gutenberg Health Study*, menor CVF também foi associada à maior relação E/a e E/e' (32). No estudo CARDIA, quanto maior o declínio da CVF no acompanhamento longitudinal do início da idade adulta até a meia-idade, maior massa ventricular esquerda, e menor relação E/a (17). Existem poucos dados sobre a frequência dessas associações em idades mais avançadas. Neste estudo, os participantes tinham em média de 20 a 25 anos a mais do que a média daqueles nos estudos JHS e CARDIA. A menor ppCVF foi associada a maior massa ventricular esquerda, piores índices diastólicos e maior PSAP independente de comorbidades cardiovasculares comuns, incluindo IMC. Além disso, um maior declínio longitudinal na ppCVF do meio para o final da vida também foi associado a uma relação E/a mais elevada, maior volume do AE e massa do VE, independente do valor da ppCVF no final da vida. É importante ressaltar que maior massa do VE, pior função diastólica e PASP mais alta caracterizam a ICFEP, que é particularmente prevalente no final da vida, podendo, assim, corresponder à identificação de um potencial fenótipo de risco.

A CVF reduzida tem sido consistentemente associada à mortalidade (66) e, desde a observação inicial no estudo de Framingham (67), associações com a incidência de IC tem sido descritas (16, 23, 65). Entretanto, se a redução na CVF se associa diferentemente ao risco de desenvolver ICFEP versus ICFER não está claro. No presente estudo, a menor ppCVF foi associada a um risco aumentado de ICFEP incidental, mas não o ICFER, independentemente do IMC, comorbidades cardiovasculares comuns e NT-proBNP. Nossos achados são

corroborados por observações anteriores em 2125 participantes do estudo *Health ABC*, onde cada redução de 10% na ppCVF foi associada à incidência de ICFEP (FEVE>40%; HR 1,25; 95%IC 1,10-1,43; p=0.01), independente do IMC (24). Digno de nota é que, no *Health ABC*, a ppCVF mais baixa também foi associada à incidência de ICFER (HR 1,17; 1.03-1.33), e associações não foram ajustados para NT-proBNP, covariável de maior proporção de mediação no nosso estudo.

Os mecanismos subjacentes à associação do padrão espirométrico restritivo com alterações na estrutura e função cardíaca e risco de ICFER incidente não são claros. A obesidade é uma causa comum de padrão espirométrico restritivo e um importante contribuinte para a síndrome ICFER (68). No entanto, as associações de ppCVF com a estrutura do VE, índices diastólicos e PSAP e com ICFEP incidente persistiram em modelos ajustados para o IMC e outras morbidades. Digno de nota, no Registro NHANES, a prevalência de fisiologia ventilatória restritiva foi maior em indivíduos de baixo peso quando comparado a obesos, e, apesar do aumento na prevalência de obesidade ao longo do tempo, a frequência do padrão espirométrico restritivo permaneceu relativamente estável. Esses dados enfatizam que o padrão restritivo não deve ser interpretado apenas como uma manifestação ou epifenômeno da obesidade (66).

É provável, entretanto, que a estreita inter-relação da CVF com fatores de risco cardiovascular contribua para estes achados. A CVF reduzida, mas não o VEF_1/CVF, tem sido consistentemente associada à maior incidência de hipertensão arterial (12) e diabetes (69). As alterações pulmonares relacionadas à idade são classicamente caracterizadas pelo aumento dos espaços aéreos com dilatação alveolar, perda de tecido de suporte das vias aéreas periféricas e redução do recuo elástico estático, resultando em um padrão 'enfisematoso' (70-72). Entretanto, avanços na definição de imagens de tomografia computadorizada torácica, tem favorecido o reconhecimento de fibrose intersticial em indivíduos da comunidade assintomáticos e pacientes com DPOC leve (73, 74). Questionando parcialmente o modelo clássico descrito de envelhecimento pulmonar “tipo enfisema”, essas áreas fibróticas se associam à diminuição da complacência e ao aumento da resistência pulmonar nas fases tardias da vida em modelos animais (75), aumentam a prevalência e progridem com o avanço da idade em humanos, e estão relacionados a aumento de mortalidade na população geral (74, 76). Embora os fatores causais subjacentes à fibrose pulmonar relacionada à idade não sejam claros, eles podem se somar aos fatores cardíacos associados ao envelhecimento, incluindo aumentos na massa do VE, maior pressão de enchimento, e elevação da pressão pulmonar (77-84). É possível que a inflamação sistêmica crônica, relacionada aos fatores de risco cardiometabólicos ou à potencial presença

de doenças cardiovasculares, atue como um substrato patológico subjacente compartilhado (66). Apesar de não explicarem toda a complexidade envolvida, a presença de marcadores de inflamação sistêmica predizem maior declínio no VEF_1 e CVF (36) e associam-se a comorbidades cardíacas e extra-cardíacas, condições intimamente associadas à ICFEP (68).

3.5.1 Limitações

Várias limitações devem ser observadas. Primeiro, a natureza observacional impede as determinações de causalidade inerentes ao delineamento, e provavelmente existem fatores de confusão residuais e não aferidos para as associações observadas, entretanto tentamos controlar para os principais confundidores e potenciais mediadores relacionados. Apenas uma parcela de participantes do estudo ARIC, vivos no momento da 5ª visita, optou por participar, e apenas um subgrupo dos participantes tinha dados necessários para inclusão nesta análise, portanto, potencialmente introduzindo viés de seleção. De fato, entre os participantes da Visita 5, aqueles incluídos nesta análise aparentam ser mais saudáveis (TABELA SUPLEMENTAR 1), o que pode ter resultado em uma atenuação das associações observadas. Em relação à variação temporal da espirometria, dada a diferença de tempo entre as visitas 1 ou 2 e 5 da coorte ARIC, o viés de sobrevivência pode ter limitado nossa capacidade de detectar associações entre alterações longitudinais das medidas espirométricas e os desfechos investigados, porém as medidas realizadas na 5ª visita mantiveram-se independentes das medidas prévias, o que pode aumentar a validade externa dos achados. As medidas espirométricas foram realizadas sem broncodilatadores; portanto, não conseguimos detectar obstrução reversível e podemos ter superestimado a prevalência de padrões restritivos, no entanto a amostra se origina de uma população geral não selecionada, na qual presume-se que esta alteração tem baixa prevalência, mantendo a generalização dos achados. A capacidade pulmonar total não foi mensurada e o padrão ventilatório restritivo foi baseado exclusivamente na CVF, entretanto apesar de menor acurácia para detecção de restrição real, a magnitude de associação com o risco eventos foi semelhante entre a espirometria e a pletismografia em uma população geral não selecionada(13), sugerindo uma aceitável validade externa.

3.6 CONCLUSÃO ESTUDO 1

Nesta coorte ampla de idosos em ambiente comunitário, a ppCVF reduzida foi independentemente associada a maior massa ventricular esquerda, maiores pressões de

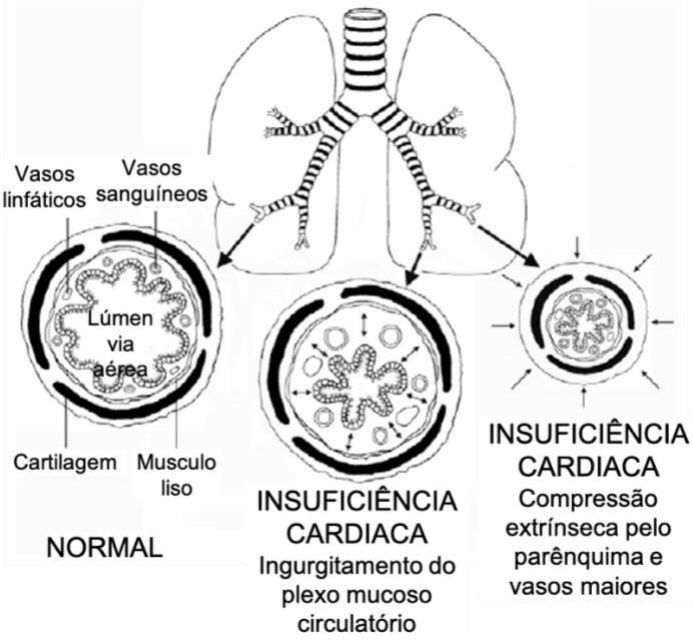
enchimento e maior pressão da artéria pulmonar e, ainda, longitudinalmente com a incidência de ICFEP, mas não de ICFER. Menor VEF_1/CVF foi associada a maior pressão da artéria pulmonar e à maior incidência de IC, que não aparenta diferenciar os fenótipos de IC. Esses achados destacam a importância das interações da disfunção pulmonar subclínica com a disfunção cardíaca e as associações diferenciais dos déficits espirométricos obstrutivos e restritivos com o risco de IC em idade avançada.

4. ESTUDO 2: RELAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA COM CAPACIDADE AERÓBICA E COM PROGNÓSTICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

4.1 INTRODUÇÃO

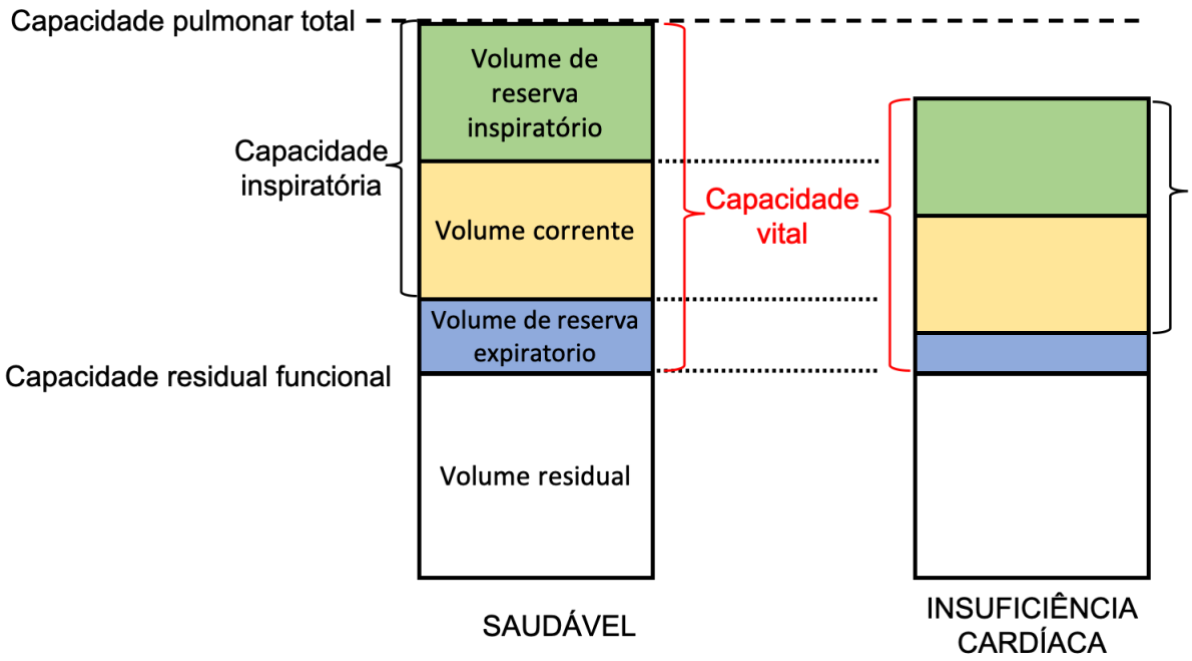
A IC per se, também exerce influência primária na função pulmonar, proveniente de vários mecanismos: acúmulo de líquido extravascular pulmonar; edema alveolar e septal; congestão, desregulação e remodelação vascular pulmonar; fraqueza muscular inspiratória; excentricidade cardíaca com impedimento mecânico à expansibilidade pulmonar; e diminuição da condutância brônquica (42-44). Vias aéreas de calibres diferentes podem sofrer redução de seu lúmen, por influência intrínseca ou extrínsecas à sua estrutura (FIGURA 6). Dentre os efeitos crônicos da IC estão a redução da capacidade pulmonar total com um volume residual relativamente preservado (FIGURA 7). A espirometria é a avaliação da função pulmonar mais comum, porém amplamente subutilizada em pacientes com IC. Surpreendentemente, entre pacientes portadores de IC e DPOC, para quem a espirometria é obrigatória para diagnóstico e estratificação, mais de 80% foram submetidos a ecocardiograma, porém menos de 50% foram submetidos à espirometria (85-87).

Figura 6: Possíveis mecanismos associados a obstrução de vias aéreas pela insuficiência cardíaca.



Fonte: Adaptado de Ceridon et al.(88).

Figura 7: Efeitos crônicos da IC nos volumes e capacidades pulmonares.



Fonte: Adaptado de Neder et al (42).

Mesmo alterações ventilatórias subclínicas estão presentes nos estágios iniciais da IC, contribuindo para dispneia e intolerância ao exercício (44). A obstrução das vias aéreas pode ser encontrada, principalmente nos estados de IC descompensados, e um defeito restritivo é descrito, particularmente, em pacientes crônicos e estáveis(89, 90). O reconhecimento de limitações pulmonares basais podem melhorar a interpretação do teste de esforço cardiopulmonar (CPX) para o diagnóstico diferencial da limitação do esforço(90, 91). Além disso, a disfunção pulmonar é um marcador independente de mortalidade cardiovascular na população em geral (21), bem como na ICFEP e ICFER (92, 93) e pode, por si só, representar um potencial alvo terapêutico.

No entanto, a associação dos parâmetros da espirometria com a limitação e o prognóstico do exercício na IC ainda é controversa (90), devido a: a) seu uso em status de gravidade e em fenótipos variáveis da IC; b) a contribuição diferencial de cada defeito obstrutivo e restritivo nas limitações funcionais; e c) potenciais relações não lineares pouco exploradas entre a interação dinâmica pulmão-coração.

A hipótese a ser testada é que na IC avançada, a redução da razão VEF_1/CVF e da CVF também se associam diferentemente aos outros parâmetros funcionais em repouso e em exercício e, consequentemente, a um pior prognóstico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Portanto, em uma coorte de IC avançada, objetivamos:

1) definir até que ponto o VEF_1/CVF e a CVF se associam à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, à força muscular respiratória e à capacidade aeróbica; e
2) determinar sua associação com a incidência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ao ventrículo esquerdo).

4.3 MATERIAIS E MÉTODOS

4.3.1 População do estudo e características clínicas

Esta coorte incluiu 158 pacientes consecutivos com IC encaminhados ao Laboratório de Fisiologia (Universidade de Brasília, Brasília, Brasil) para CPX de junho de 2015 a julho de 2016, que foram seguidos até julho de 2018, correspondendo a pelo menos 24 meses de acompanhamento. Foram incluídos pacientes diagnosticados com IC (94), independentemente da etiologia ou FEVE, desde que estivessem clinicamente estáveis por pelo menos os três meses antes da inclusão no estudo (sem descompensação ou hospitalização). Os pacientes não deveriam ser portadores de doença pulmonar diagnosticada (asma, DPOC, enfisema ou usar broncodilatadores), ou ter condições ortopédicas ou neurológicas que impossibilitassem um CPX máximo em cicloergômetro. Para esta análise, incluímos 111 pacientes com IC com testes de função pulmonar completa e com qualidade aceitável (49).

No início do estudo, os participantes foram submetidos a avaliação clínica e coleta dos seguintes dados: antropometria, histórico médico, função pulmonar, força muscular respiratória, ecocardiografia e CPX, realizada pelos pesquisadores do estudo. A ecocardiografia seguiu as recomendações padrão(61); a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada a partir da velocidade do pico do jato de regurgitação tricúspide ao ecocardiograma Doppler, quando disponível. As informações sobre comorbidades foram colhidas pelos examinadores. Hipertensão arterial e diabetes foram definidas conforme o diagnostico informado pelos pacientes, ou se eles utilizassem terapia farmacológica ou ainda se as medidas na consulta estivessem alteradas (pressão arterial acima de 140/90 mmHg e glicemia de jejum ≥126 ou glicose aleatória ≥200mg/dL). Tabagismo foi autorrelatado. O cardiologista assistente informou a etiologia primária da IC e os medicamentos em uso.

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado e a aprovação do conselho de revisão institucional foi obtida no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 50414115.4.0000.0030).

4.3.2 Avaliação da função pulmonar e força respiratória

A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações padrão (49), registrando as seguintes variáveis: VEF_1, CVF e sua relação (VEF_1/CVF). A forma de obtenção foi descrita anteriormente (Microlab, Carefusion, Yorba Linda, EUA). Três medidas aceitáveis foram

obtidas a partir de pelo menos 5 expirações forçadas. A maior foi utilizada. De acordo com idade, sexo e altura, os valores de referência previstos foram derivados das equações brasileiras (95). O VEF_1/CVF e o percentual do previsto da CVF (ppCVF) foram consideradas as exposições primárias como variáveis contínuas na análise principal. Como abordagem de sensibilidade, também analisamos os tercis de cada padrão espirométrico e, ainda, a dicotomização em padrões obstrutivo e não obstrutivo (VEF_1/CVF≤70 e >70 respectivamente) e padrões restritivos e não restritivos (ppCVF <80% e ≥80%, respectivamente).

A força muscular ventilatória foi mensurada de acordo com as recomendações padrão (96), representadas pelas pressões inspiratórias máximas (PImax) e máximas expiratórias (PEmax), respectivamente, obtidas com um transdutor de pressão digital (MVD300®, Globalmed. Porto Alegre, Brasil). Os pacientes permaneciam na posição sentada, com bocal e clipe nasal. A PImax foi determinada com um esforço máximo de inspiração a partir do volume mais próximo possível ao residual, contra uma via aérea ocluída, com escape de ar mínimo padronizado em 2mm. A PEmax foi determinada com um esforço máximo de expiração a partir do mais próximo possível do volume de reserva inspiratório, contra uma via aérea obstruída. Foram realizadas três a cinco manobras reprodutíveis (≤10% da variação entre os valores), sustentadas por pelo menos 1 segundo cada. Eles foram separados por 1 minuto de descanso e o maior valor foi utilizado para análise (96). A PImax baixa foi considerada quando a PImax era ≤80cmH2O em homens e ≤60cmH2O em mulheres (97). Após a manovacuometria, os pacientes descansaram por pelo menos 30 minutos e a espirometria foi realizada em seguida.

4.3.3 Teste de esforço cardiopulmonar

Os pacientes foram submetidos a um CPX máximo, sintoma-limitado, de acordo com a diretriz do *American College of Cardiology* (98), usando o protocolo de rampa com cicloergômetro (Corival, Lode, Holanda) e um analisador metabólico de gases expirados (Quark CPET, Cosmed, Itália). A CPX foi realizada no dia posterior à avaliação da função pulmonar. A calibração de volume e gás foi realizada antes de cada teste. A ventilação minuto (Ve), o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram adquiridas respiração por respiração e a média foi calculada em intervalos de 10 segundos. O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi determinado pelo método V-*slope*. O VO_2 de pico e o quociente respiratório (QR) foram expressos no valor médio mais alto em 10 segundos obtidos durante os últimos 20 segundos de teste. O Ve/VCO_2 slope foi calculado a partir de uma equação de regressão linear, entre a Ve e a VCO_2 desde o início do teste até o pico do exercício.

A reserva ventilatória foi definida como o percentual de ventilação minuto em exercício máximo em relação à ventilação voluntária máxima estimada a partir do VEF_1 (calculado como 100-[Ve/(VEF_1x40)x100]) (98). A potência circulatória foi calculada a partir do produto do VO_2 pico e pressão arterial sistólica máxima e a potência ventilatória calculada pelo quociente entre a pressão arterial sistólica máxima e a Ve/VCO_2 *slope* (99).

4.3.4 Eventos incidentais

O desfecho incidental foi composto de mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco de urgência ou implantação de dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) após a inclusão no estudo. A vigilância dos eventos era monitorada a cada três meses, por meio de telefonemas para pacientes e familiares, revendo prontuários dos hospitais atendidos ou confirmação de serviços locais de atestados de óbito. Os pacientes foram acompanhados até julho de 2018 e censurados quando um evento foi confirmado.

4.3.5 Abordagem estatística

As características gerais foram descritas usando média e desvio padrão ou mediana e percentil 25 a 75 para variáveis contínuas e números absolutos e porcentagens para variáveis categóricas. Para a análise transversal, foi utilizada a regressão linear para avaliar as associações entre VEF_1/CVF e ppCVF, como variáveis continuas de exposição, e estrutura cardíaca, força respiratória e variáveis do CPX como variáveis dependentes, em modelos não ajustados e ajustados por idade e sexo. A magnitude da associação é apresentada como ß-coeficiente e intervalo de confiança de 95% (IC95%), por 10 pontos percentuais de aumento em cada variável espirométrica. Para abordar possíveis associações cardiopulmonares não lineares, também testamos modelos polinomiais (*splines*) cúbicos restritos usando 3 a 7 nós, não ajustados e ajustados para idade e sexo.

Para análise de sensibilidade, as variáveis de exposição também foram divididas em: a) tercis específicos para o sexo para VEF_1/CVF e ppCVF, com o primeiro tercil representando a pior e o terceiro tercil, a melhor função pulmonar; e b) grupos dicotômicos, comparando padrões obstrutivos (VEF_1/CVF≤70) com não obstrutivos (VEF_1/CVF>70) e padrões restritivos (ppCVF <80%) com não restritivos (ppCVF≥80%). Regressões lineares e logísticas e testes de qui-quadrado para tendência foram usados para avaliar associações entre as medidas

categóricas da função pulmonar e as outras características nos modelos não ajustados e ajustados por idade e sexo.

Os modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usados na análise prospectiva para determinar a associação da função pulmonar contínua (por redução de 10 pontos percentuais na variável espirométrica) e categórica (padrões obstrutivos versus não obstrutivos; e padrões restritivos versus não restritivos) com o desfecho combinado incidental. A magnitude da associação foi demonstrada como razão de risco (*hazard ratio*; HR) e IC95%. As associações não lineares foram investigadas usando regressão cúbica restrita (*spline*) com o número de nós selecionados para minimizar o modelo AIC (3 a 7 nós testados). A presunção de riscos proporcionais foi testada para todos os modelos usando resíduos de Schoenfeld, e nenhuma violação foi detectada.

Um valor de p bicaudal <0,05 foi considerado significativo para todas as análises. Foi utilizado o programa Stata versão 14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, EUA).

4.4 RESULTADOS

4.4.1 Características da população

Entre os 111 pacientes com IC incluídos nesta análise, a média de idade foi de 57,4±11,8 anos, 60% homens e 26% atualmente fumantes (TABELA 8). A etiologia predominante da IC foi isquêmica (39%), estágios C ou D, tratada de acordo com as diretrizes, dentre os quais 35 pacientes apresentaram FEVE>45%. A média VEF_1/CVF foi de 75±9% e ppCVF 80±17%. Padrão restritivo (ppCVF <80%) foi encontrado em 51% dos pacientes, padrão obstrutivo (VEF_1/CVF≤70) em 25%, padrão combinado em 14 pacientes (13%) e 40 deles (36%) apresentavam espirometria normal. A PImax baixa foi um achado frequente (49%). O VO_2 pico médio foi de 13,4±4,6mL/kg/min, com critérios de esforço máximo (QR 1,23±0,18). Os pacientes não incluídos por falta ou má qualidade da espirometria apresentaram características semelhantes aos pacientes incluídos, exceto a idade média mais jovem (51,6 ± 14,2 anos). (TABELA SUPLEMENTAR 6).

Tabela 8: Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111). (continua).

Participantes, n	**111**
Demográficas e Clínicas	
Idade, anos	57,4 ± 11,8
Homens, n(%)	67 (60%)
Etiologia, n(%)	
Chagas	32 (29%)
Isquêmica	43 (39%)
Idiopática	23 (21%)
Outra	13 (12%)
IMC, kg/m^2	26,6 ± 4,8
IMC >30 kg/m^2; n(%)	26 (23%)
História patológica	
Hipertensão, n(%)	63 (57%)
Diabetes, n(%)	20 (18%)
Fumantes ativos, n(%)	29 (26%)
Dislipidemia, n(%)	44 (40%)
Classe funciona NYHA, n(%)	
I	15 (13%)
II	25 (22%)
III	71 (64%)
Medicações e dispositivos	
Betabloqueadores, n(%)	100 (90%)
IECA/BRA, n(%)	94 (84%)
Espironolactona, n(%)	73 (66%)
Digoxina, n(%)	22 (20%)
Estatina, n(%)	70 (63%)
Furosemida, n(%)	67 (60%)
Marcapasso/CDI, n(%)	25 (22%)
Função pulmonar	
VEF_1, L	2,3 ± 0,7
CVF, L	3,0 ± 0,9
Percentual do previsto CVF, %	80 ± 17
ppCVF <80%	57 (51%)
VEF_1/CVF	75 ± 9
VEF_1/CVF ≤70	28 (25%)
PEmax, cmH_2O	84,7 ± 40,1
PImax, cmH_2O	75,4 ± 35,4
PImax baixa, n(%)	51 (49%)
Ecocardiograma	
Fração de ejeção do VE, %	38,4 ± 15,0
FEVE >45%, n(%)	35 (32%)
Volume do AE indexado, mL/m^2	44,7 ± 16,7
PSAP estimada, mmHg	38,9 ± 12,0
Teste de esforço cardiopulmonar	
Carga máxima, W	80,3 ± 30,6
Frequência cardíaca pico, bpm	118 ± 26

Tabela 8: Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111). Valores são mostrados em média ±DP ou n(%) (conclusão).

Participantes, n	**111**
Pressão sistólica pico, mmHg	151 ± 25
VO_2, pico absoluto, mL/min	966 ±401
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	13,4 ± 4,6
Quociente respiratório	1,23 ± 0,18
VO_2 absoluto no LAV, mL/min	618 ± 281
VO_2 relativo no LAV, mL/kg/min	8,6 ± 3,5
Pulso de O_2, mL/beat	8,4 ± 3,1
OUES	1145 ± 465
Ve max, (L/min)	45,0 ± 16,6
Reserva ventilatória, %	48 ± 19
Ve/VCO_2 *Slope*	37,3 ± 8,1
Potência Circulatória, mmHg.mL/kg/min	2165 ± 1024
Potência Ventilatória, mmHg	4,3 ± 1,4

Fonte: próprio autor.
Valores são mostrados em média ±DP ou n(%)
Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forcada; NYHA: *New York Heart Association*; IECA: inibidor da enzima conversora de; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; VEF1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VO_2: consumo de oxigênio; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio (*Oxygen uptake efficiency slope*); Ve: ventilação minuto; VE/VCO_2 *slope*: Ve/produção de dióxido de carbono; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.

4.4.2 VEF_1/CVF

Modelado continuamente, o VEF_1/CVF foi proporcionalmente associado ao VEF_1 e à reserva ventilatória na CPX, de modo que a cada aumento de 10 unidades no VEF_1/CVF, foi associado ao aumento de 200mL (IC95% 100-310mL, p <0,001) no VEF_1 e com aumento de 7% (IC95% 3-10%; p <0,001) na reserva ventilatória, após ajuste para idade e sexo (TABELA 9). Embora a PImax baixa fosse um achado comum em pacientes com padrão obstrutivo (n=15, 54%), a frequência foi semelhante quando comparada com o padrão não obstrutivo (n=36, 47%; p=0,54), e a PImax não apresentou associação significativa com VEF_1/CVF contínuo (p=0,90). Além disso, foi observada uma associação não linear entre VEF_1/CVF e VEF_1, de modo que foi mais robusta quando o VEF_1/CVF foi inferior a 75% (FIGURA 8A). Nenhuma outra variável funcional foi associada ao VEF_1/CVF. Esses achados também foram consistentes entre os tercis de VEF_1/CVF (TABELA SUPLEMENTAR 7).

Tabela 9: Relação dos parâmetros espirométricos (por aumento de 10 unidades) com a função cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca.

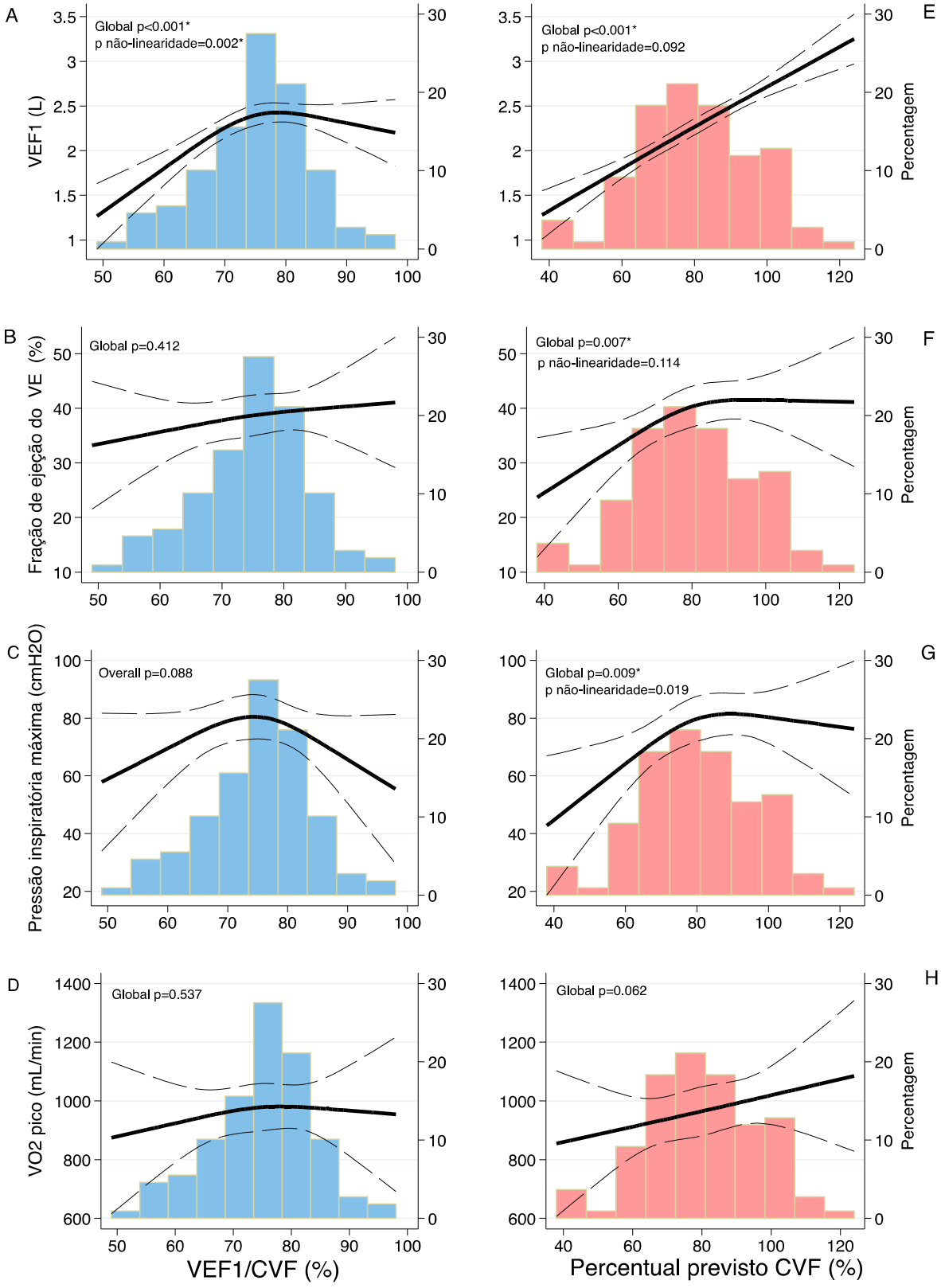
Função Cardíaca e Pulmonar		**VEF_1/CVF**		**ppCVF**	
		Coeficiente (95%CI)	p	Coeficiente (95%CI)	p
VEF_1, *L*	Mod. 1	0,24 (0,10; 0,38)	0,001	0,25 (0,18; 0,31)	<0,001
	Mod. 2	0,20 (0,10; 0,31)	<0,001	0,23 (0,19; 0,27)	<0,001
PEmax *cmH_2O*	Mod. 1	2,7 (-6,6; 11,9)	0,57	-0,9 (-5,8; 4,1)	0,73
	Mod. 2	0,6 (-7,5;8,8	0,88	-1,5 (-5,8; 2,9)	0,50
PImax, *cmH_2O*	Mod. 1	0,9 (-0,6; 8,2)	0,81	4,1 (0,2; 8,1)	0,04
	Mod. 2	0,4 (-6,1; 6,9)	0,90	3,8 (0,3; 7,3)	0,031
Fração de ejeção do VE, *%*	Mod. 1	1,9 (-1,0; 4,9)	0,20	2,2 (0,6; 3,9)	0,007
	Mod. 2	1,6 (-1,4; 4,7)	0,28	2,1 (0,5; 3,8)	0,013
Carga máxima, *W*	Mod. 1	1,5 (-4,6; 7,6)	0,63	4,2 (0,9; 7,5)	0,012
	Mod. 2	0,3 (-4,3; 4,9)	0,89	3,5 (1,1; 6,0)	0,005
VO_2, pico absoluto, *mL/min*	Mod. 1	30 (-50; 111)	0,45	35 (-9; 78)	0,11
	Mod. 2	18 (-49; 86)	0,59	27 (-9; 63)	0,14
VO_2, pico relativo, *mL/kg/min*	Mod. 1	-0,3 (-1,3; 0,6)	0,47	0,6 (0,1; 1,1)	0,02
	Mod. 2	-0,4 (-1,3; 0,4)	0,30	0,5 (0,1; 1,0)	0,028
Quociente respiratório	Mod. 1	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,48	0,02 (-0,003; 0,04)	0,09
	Mod. 2	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,40	0,01 (-0,003; 0,03)	0,10
VO_2 absoluto no LAV, *mL/min*	Mod. 1	-8 (-66; 49)	0,77	12 (-20; 44)	0,45
	Mod. 2	-12 (-67; 44)	0,68	13 (-18; 44)	0,42
VO_2 relativo no LAV, *mL/kg/min*	Mod. 1	-0,7 (-1,4; -0,004)	0,05	0,2 (-0,2; 0,6)	0,31
	Mod. 2	-0,7 (-1,4; 0,007)	0,05	0,2 (-0,2; 0,6)	0,25
Pulso de O_2, *mL/beat*	Mod. 1	0,4 (-0,2; 1,0)	0,21	0,1 (-0,2; 0,5)	0,45
	Mod. 2	0,4 (-0,2; 0,9)	0,18	0,1 (0,2; 0,4)	0,47
OUES	Mod. 1	62 (-31; 155)	0,19	19 (-32; 70)	0,47
	Mod. 2	48 (-34; 130)	0,25	9 (-36; 54)	0,70
Ve max, *L/min*	Mod. 1	-0,4 (-3,7; 2,9)	0,82	1,6 (-0,2; 3,4)	0,08
	Mod. 2	-0,6 (-3,3; 2,1)	0,68	1,5 (0,02; 2,9)	0,05
Reserva ventilatória, *%*	Mod. 1	7,4 (3,9; 10,9)	<0,001	4,6 (2,8; 6,5)	<0,001
	Mod. 2	6,8 (3,3; 10,3)	<0,001	4,3 (2,5; 6,2)	<0,001
VE/VCO_2 *Slope*	Mod. 1	-0,2 (-2,0; 1,7)	0,87	-0,6 (-1,6; 0,3)	0,19
	Mod. 2	0,2 (-1,6; 2,0)	0,85	-0,5 (-1,5; 0,5)	0,35
Potência Circulat,, *mmHg.mL/kg/min*	Mod. 1	-20 (-202; 163)	0,83	85 (-14; 183)	0,09
	Mod. 2	-43 (-212; 125)	0,61	72 (-19; 163)	0,12
Potência Ventilatória, *mmHg*	Mod. 1	0,08 (-0,20; 0,35)	0,59	0,12 (-0,03; 0,27)	0,11
	Mod. 2	0,04 (-0,22; 0,31)	0,76	0,10 (-0,04; 0,24)	0,17

Fonte: próprio autor.

Legenda: VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PEmax: pressão expiratória máxima; PImax: pressão inspiratória máxima; VE: ventrículo esquerdo; VO_2: consumo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbico ventilatório; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio (*Oxygen uptake efficiency slope*); Ve max: ventilação minuto máxima; VCO_2: produção de dióxido de carbono.

Modelo1: univariado; Modelo 2: ajustado para idade e sexo.

Figura 8: Associação contínua de VEF_1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho claro) com VEF_1, FEVE, MIP e VO2pico usando *splines* cúbicos restritos.



Fonte: próprio autor.
Legenda: Os modelos foram construídos usando *splines* cúbicos restritos com 3 nós. * p <0,05 nos modelos com ajuste adicional de idade e sexo.

Em um acompanhamento mediano de 2,3 [percentil 25-75 2,2-2,6] anos, 22 pacientes tiveram o desfecho composto de morte cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de DAVE. O menor VEF_1/CVF mostrou tendência de aumentar o risco para o desfecho composto; no entanto, a regressão linear não foi estatisticamente significativa após ajuste para idade e sexo (TABELA 10). Entretanto, foi observada uma associação não linear entre o VEF_1/CVF e o desfecho composto, de modo que o risco associado diminui quando o VEF_1/CVF supere 75%. (FIGURA 9).

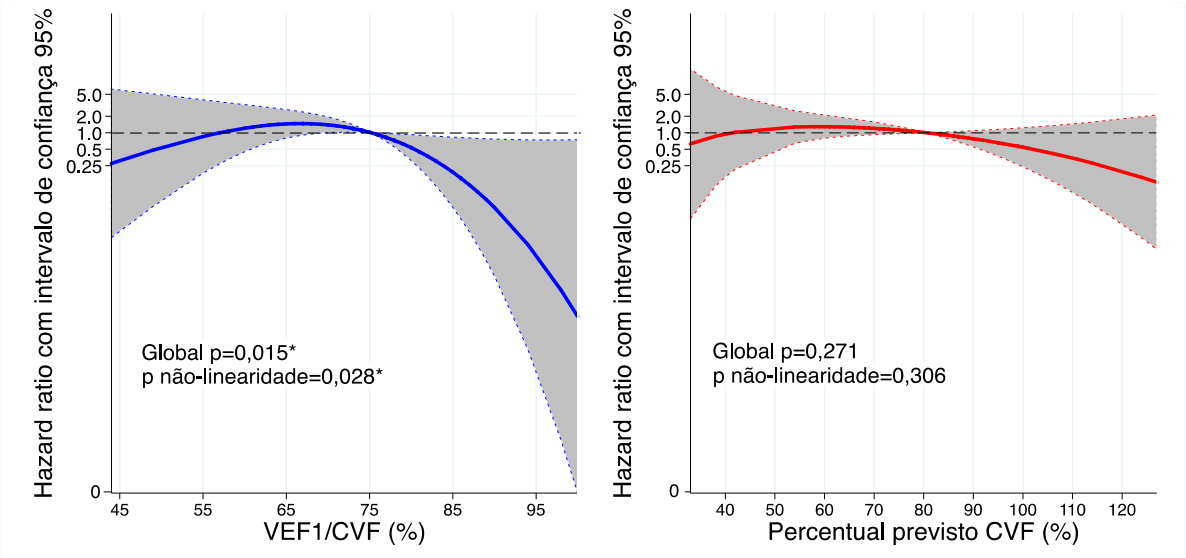
Tabela 10: Associação de parâmetros espirométricos com a incidência do desfecho combinado (mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco, ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda; 22 eventos) entre portadores de insuficiência cardíaca (n=111), acompanhados por mediana de 2,3(percentil 25-75 2,2-2,6) anos.

	n	**Eventos**	Univariado HR (IC95%)*	p	Ajustado HR (IC95%)*	p
VEF_1/CVF						
Obstrutivo	28	9	2,45 (1,05-5,77)	p=0,039	2,28 (0,95-5,44)	p=0,064
Não-obstrutivo	83	13				
Contínua	111	22	1,48 (1,00-2,18)	p=0,050	1,44 (0,97-2,13)	p=0,069
ppCVF						
Restritivo	57	14	1,83 (0,77-4,37)	p=0,172	1,86 (0,78-4,44)	p=0,163
Não-restritivo	54	8				
Contínua	111	22	1,16 (0,92-1,46)	p=0,207	1,13 (0,89-1,43)	p=0.306

Fonte: próprio autor. * por 10-unidades de redução

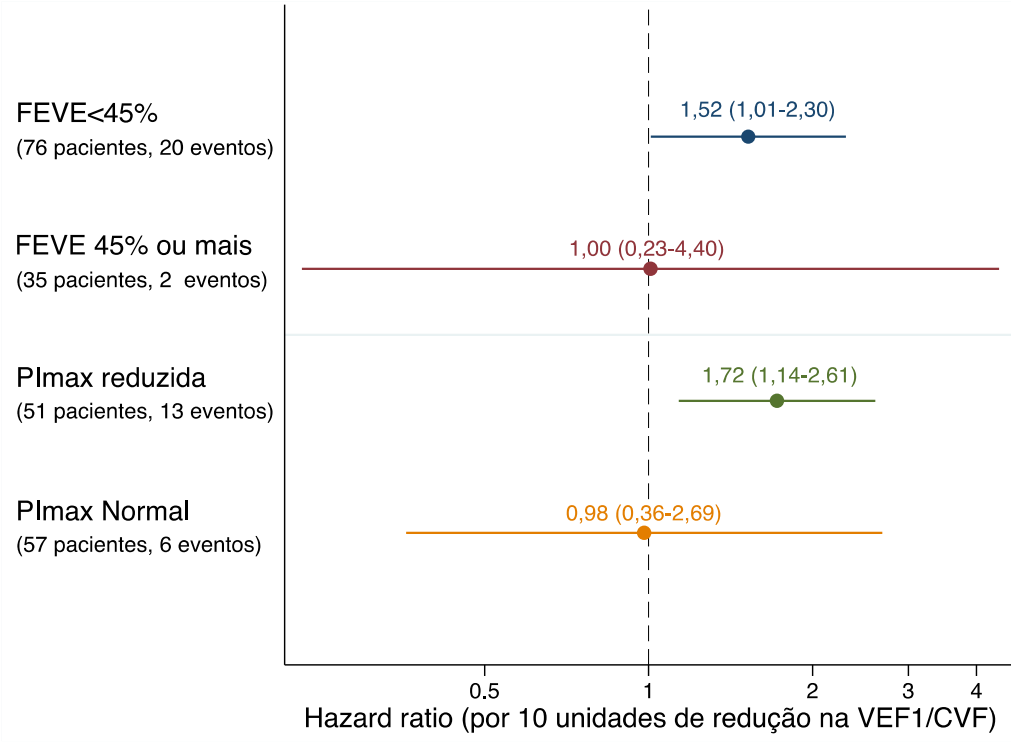
Duas análises de sensibilidade foram realizadas. Primeiro, excluindo pacientes com FEVE>45% (n=35), dos 76 pacientes restantes, 20 eventos ocorreram. Nesse cenário, cada redução de 10 unidades no VEF_1/CVF foi associada a um aumento de 52% na probabilidade do desfecho combinado por ano de observação, considerando idade e sexo (p=0,04) (FIGURA 10). Entre aqueles com FEVE≥45%, apenas dois eventos ocorreram. Segundo, entre os pacientes com uma PImax baixa (n=51, 13 eventos), o baixo VEF_1/CVF foi associado a um risco aumentado para o desfecho primário (HR 1,72; 1,14-2,61; p=0,009), enquanto no subgrupo com PImax normal (n = 57, seis eventos), não foi capaz de mostrar associação com o desfecho (HR 0,98; 0,36-2,69) (FIGURA 10).

Figura 9: Associações contínuas de VEF1/CVF (azul) e ppCVF (vermelho) no início do estudo com incidência do desfecho composto (morte cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ao ventrículo esquerdo).



Fonte: próprio autor.
Legenda: Os modelos foram construídos para as variáveis de exposição primária (VEF1 / CVF e CVF percentual prevista) usando splines cúbicos restritos com 3 nós. * p <0,05 nos modelos ajustados para idade e sexo.

Figura 10: Análise de sensibilidade, de acordo com a fração de ejeção do VE (FEVE) e pressão inspiratória máxima (PImax) para a associação da VEF1/CVF com o desfecho composto.



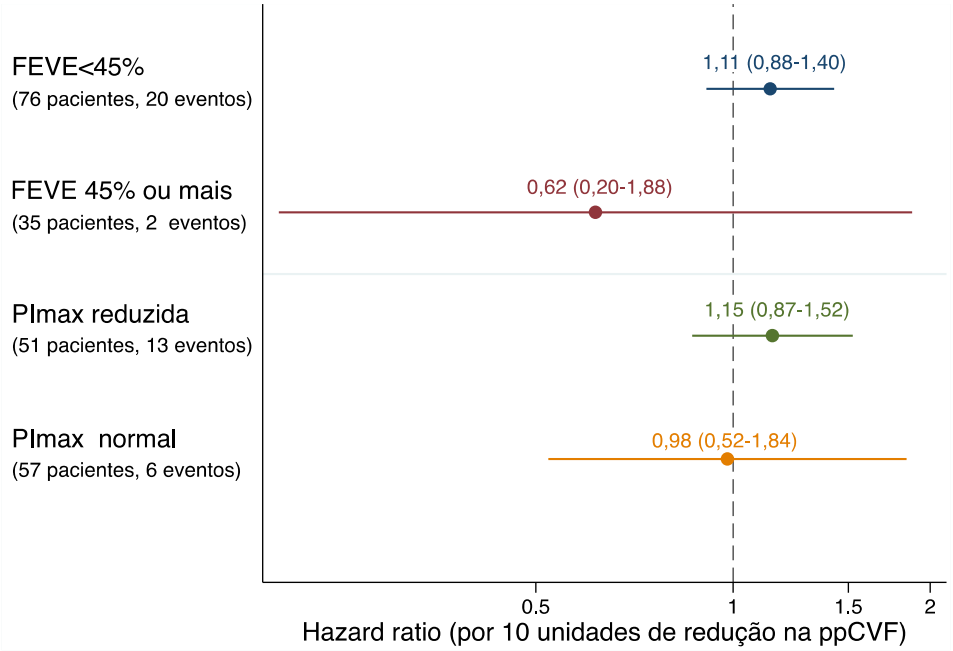
Fonte: próprio autor.
Legenda: PImax baixa foi considerada se ≤80cmH2O para homens e ≤60cmH2O para mulheres; PImax normal foi considerada se PImax >80cmH2O para homens e >60cmH2O para mulheres.

4.4.3 Percentual da CVF prevista

Considerando idade e sexo, cada aumento de 10 unidades na ppCVF foi associado a um aumento proporcional no VEF_1, em 230mL (IC95% 190-270mL, p <0,001) (TABELA 9). A PImax também aumentou 3,8 cmH2O (IC95% 0,3-7,3, p = 0,03) e a análise não linear mostrou que essa associação foi mais robusta com o ppCVF menor que 80% (TABELA 9 e FIGURA 8G). A PImax baixa foi mais frequente em pacientes com espirometria restritiva (n=34, 65%) quando comparados àqueles sem padrão restritivo (n=17, 32%; p<0,001). A FEVE aumentou aproximadamente 2pontos% para cada aumento de 10 unidades na ppCVF, também mais proeminente com ppCVF <80% (FIGURA 8F). Em relação à CPX, quanto maior ppCVF, maior potência máxima [β=3,5W (IC95% 1,1-6,0)], VO2pico relativo [β=0,5mL/kg/min (IC95% 0,1-1,0)] e reserva ventilatória [β=4,3% (IC95% 2,5-6,2)] nos modelos ajustados. Nenhuma outra variável funcional foi associada à ppCVF (TABELA 9 e TABELA SUPLEMENTAR 8).

A ppCVF mais baixa não foi capaz de distinguir os pacientes com IC que estavam sob maior risco para o desfecho composto (TABELA 10 E FIGURA 9). Uma diminuição na ppCVF não foi significativamente associada ao risco nos cenários de baixa FEVE ou baixa sensibilidade da PImax (FIGURA 11).

Figura 11: Análise de sensibilidade, de acordo com a fração de ejeção do VE (FEVE) e pressão inspiratória máxima (PImax) para a associação da ppCVF com o desfecho composto.



Fonte: próprio autor.
Legenda: PImax baixa foi considerada se ≤80cmH2O para homens e ≤60cmH2O para mulheres; PImax normal foi considerada se PImax >80cmH2O para homens e >60cmH2O para mulheres.

4.5 DISCUSSÃO

Em uma coorte de vida real de 111 pacientes com IC avançada com ampla faixa de fração de ejeção, investigamos como o espectro de disfunção, normal a grave, de VEF_1/CVF e ppCVF se relacionou com as métricas funcionais de repouso e exercício, e com a incidência de eventos cardiovasculares maiores. Nas faixas da limitação das vias aéreas e do comprometimento da capacidade vital, considerando idade e sexo, tanto a VEF_1/CVF quanto a ppCVF reduzidas foram associadas à menor reserva ventilatória ao exercício, mas apenas a baixa CVF foi associada à fraqueza inspiratória, baixa fração de ejeção e capacidade aeróbica reduzida; sobretudo quando ppCVF foi inferior a 80%. Embora tais disfunções pulmonares fossem frequentes, o risco para o desfecho composto de morte cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de DAVE foi associado apenas à VEF_1/CVF de forma não linear, mas não a ppCVF, sugerindo um melhor prognóstico no padrão não obstrutivo (VEF_1/CVF>75%). Além disso, entre os subgrupos de FEVE baixa e MIP baixa, apenas o VEF_1/CVF reduzido distinguiu pacientes com maior risco.

4.5.1 Função pulmonar em repouso e relação com variáveis funcionais

Os efeitos diretos da IC nas vias aéreas, como congestão vascular, parênquima e edema alveolar e fibrose intersticial, estão relacionados à constrição aguda/subaguda do diâmetro das vias aéreas e à redução subaguda/crônica do volume pulmonar (100). Como resultado, o VEF_1 e a CVF diminuem de forma independente ou paralela, sugerindo que, mesmo na disfunção subclínica, poderiam contribuir de maneira diferente para a intolerância ao exercício. Nesse sentido, outros pesquisadores já mostraram uma relação mais robusta do VEF_1 com a capacidade aeróbica do que com a FEVE (90, 101). Portanto, espera-se que a ventilação voluntária máxima (derivada do VEF_1) esteja comprometida na IC, proporcionalmente à gravidade subjacente da disfunção pulmonar. Entretanto, a intolerância ao exercício em pacientes com IC é multifatorial e a reserva ventilatória reduzida no pico expressa apenas parcialmente a contribuição pulmonar (89). De fato, observamos que a reserva ventilatória aumentou 7% e 4% pontos para cada aumento de 10 unidades na VEF_1/CVF e na ppCVF, respectivamente. No entanto, a reserva ventilatória foi tão baixa quanto 38% para VEF_1/CVF e 39% em média para ppCVF nos tercis inferiores. Estes valores estão acima dos 20% esperados para assumir inequivocamente o impedimento ventilatório no pico do exercício, levando-se a concluir que a limitação cardiocirculatória seja primariamente - mas não unicamente – a origem da limitação do esforço em nesta coorte de pacientes com IC avançada.

Diferentemente da reserva ventilatória, parâmetros como OUES e inclinação VE/VCO2 *slope* são menos dependentes do esforço de pico e são mais sensíveis a distinguir restrições ventilatórias de cardiocirculatórias (101, 102). Os valores médios baixos da OUES, alta de VE/VCO2 *slope* e baixo pulso de O2 em nosso estudo sugerem, de fato, predominantemente uma limitação cardiocirculatória. Entretanto a falta de associação entre VEF_1/CVF e ppCVF em repouso com outras variáveis ventilatórias do exercício, incluindo eficiência ventilatória, foi contrária à nossa hipótese *a priori*. Portanto, a capacidade da espirometria em repouso de medir com precisão a contribuição ventilatória para o comprometimento do exercício, além da reserva ventilatória, pode ser limitada, sobreposta pelo componente cardiocirculatório em pacientes com IC avançada (estágios C/D; 64% NYHA III) (103).

Em relação a outras variáveis funcionais, apenas a ppCVF, mas não o VEF_1/CVF, foi adicionalmente associada à PImax em repouso (mas não à PEmax), à FEVE e ao VO2 de pico e carga máxima, independente de idade e sexo. Possivelmente, as correlações discrepantes entre cada exposição podem resultar da influência primária da IC na redução da capacidade pulmonar total, diminuindo desproporcionalmente a CVF em relação ao VEF_1, atenuando o efeito da VEF_1/CVF para prever respostas ao exercício (42). Em concordância com esta coorte, o padrão restritivo é frequente na síndrome de IC (42, 89, 90), particularmente na ICFER (104). Além disso, a relação direta da ppCVF com a FEVE sustenta a hipótese de que, potencialmente, o coração disfuncional e de dimensões aumentadas proporcione a redução do volume pulmonar devido aos efeitos congestivos vasculares e parenquimatosos e ainda pela competição de espaço previamente mencionados. Tais alterações, agravadas pela fraqueza inspiratória, podem comprometer a resposta da mecânica respiratória às demandas crescentes ao esforço, diminuindo ainda mais a complacência pulmonar, todas podendo contribuir para a limitação do exercício, representada pelo associado baixo VO_2 de pico (42, 89, 90).

Curiosamente, apenas a ppCVF foi associado à PImax. Na IC, a capacidade vital reduzida está associada à disfunção diafragmática (105, 106), representada principalmente pela baixa PImax, que por sua vez desempenha um papel significativo na limitação do exercício na ICFER (107-109) e na ICFEP (110), além de demonstrar relevância prognóstica independente (111, 112). Automaticidade e sobrecarga constante de trabalho, mesmo no estado de repouso, caracterizam de peculiar a predisposição do diafragma para disfunção precoce na síndrome de IC, mais proeminente do que os músculos expiratórios e outros periféricos (113).

4.5.2 Função pulmonar e prognóstico cardiovascular

O declínio da função pulmonar, mesmo subclinicamente, mostrou associação com a incidência de insuficiência cardíaca em populações gerais não selecionadas, como demonstrado (16, 18). Em pacientes com ICFER estável, a espirometria associou-se significativamente à mortalidade por qualquer causa (114). Olson e colaboradores estudaram 134 pacientes com VO2 pico de 19mL/kg/min e 66% em classes I e II da NYHA, e mostraram que os tercis mais baixos de VEF_1 e CVF apresentaram menores taxas de sobrevida com base na análise de Kaplan-Meier, destacando o valor prognóstico da espirometria na ICFER, em pacientes menos graves. Por outro lado, a espirometria não forneceu informações prognósticas em pacientes com IC pré-transplante avançado, como descrito anteriormente (115). Em nosso estudo, com pacientes com IC mais avançados, os espectros da VEF_1/CVF e da ppCVF contínuas não foram capazes de distinguir linearmente pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores, ajustando para idade e sexo.

Provavelmente, dado o estágio avançado da IC e à limitação cardiocirculatória predominante da CPX, como demonstrado, a contribuição do comprometimento ventilatório forneceu pouca informação prognóstica adicional, considerando qualquer FEVE. Entretanto, observamos uma associação não linear entre o VEF_1/CVF e o desfecho composto (mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de DAVE), em que pacientes com VEF_1/CVF maior que 75% diminuíram a probabilidade de ter eventos cardiovasculares maiores em uma mediana de 2,3 anos de acompanhamento. Podemos supor que: 1) a DPOC, a principal causa de obstrução das vias aéreas que coexiste frequentemente com IC, poderia não ter sido detectada nesses pacientes, aumentando a carga de risco (116); ou 2) pelos efeitos primários da IC no sistema respiratório, as alterações no VEF_1 podem ser mais sensíveis que a CVF em períodos mais curtos, influenciadas por alterações dinâmicas nos brônquios de pequeno e médio calibres (104). A capacidade vital reduzida, como marca registrada da IC avançada (91), poderia não ter sido clinicamente alterada, portanto, era menos sensível para distinguir o risco de eventos incidentais durante esse período de acompanhamento.

Contribuições potenciais da função pulmonar para eventos cardiovasculares incidentais também parecem ser diferentes entre os fenótipos ICFEP e ICFER. Restringindo a análise a um subgrupo de pacientes com FEVE≤45%, uma diminuição no VEF_1/CVF, mas não na ppCVF, identificou um risco maior para o desfecho composto, enquanto que foi inconclusivo para aqueles com FEVE> 45% com apenas dois eventos. Da mesma forma, no subgrupo com fraqueza inspiratória, a diminuição do VEF_1/CVF distinguiu maior risco de eventos cardiovasculares maiores, o que não foi observado entre aqueles sem fraqueza ou no espectro

de ppCVF. Poderíamos sugerir que a fisiopatologia do padrão obstrutivo impactou negativamente principalmente aqueles com FEVE reduzida e com fraqueza inspiratória.

A espirometria e a manovacuometria são ferramentas amplamente disponíveis para avaliação da função pulmonar, embora subutilizadas na IC (85, 117). A interpretação dos defeitos ventilatórios pode ser complexa nesses pacientes, particularmente naqueles com ICFEP, nos quais sintomas cardíacos e pulmonares podem se sobrepor e por esta variação fenotípica ser um diagnostico de exceção, onde os dados são menos claros na literatura. No entanto, estas ferramentas podem fornecer informações valiosas sobre o impacto da IC no sistema respiratório, diferenciando-se da doença pulmonar não diagnosticada (portanto subtratada), melhorar a interpretação do CPX, identificando possíveis alvos terapêuticos (reabilitação, treinamento ventilatório) e definindo fatores de risco prognósticos. Alterações subclínicas e em estágios iniciais da função pulmonar podem predizer futuros eventos cardiovasculares. Adicionando a esse conhecimento, nosso estudo sugere que também na IC mais avançada, a função pulmonar ajuda a entender as respostas ao exercício e a identificar pacientes com maior risco.

4.5.3 Limitações

Várias limitações devem ser observadas. Como um estudo observacional, a determinação da causalidade não pôde ser declarada, que é inerente ao delineamento, e fatores de confusão residuais e não medidos podem existir para as observações descritas, porém ajuste para mediadores e analise de sensibilidade foram realizadas na tentativa de mitigar estas limitações. Apenas um subgrupo de pacientes foi incluído, com espirometria completa, necessária para este estudo e, dada a idade mais jovem dos pacientes excluídos, um viés de seleção involuntário poderia estar presente, porém aumenta a validade externa, principalmente para aqueles pacientes mais graves. As medidas espirométricas foram realizadas sem broncodilatadores; portanto, a obstrução reversível permaneceu não detectada, no entanto este é um cenário clinico frequente, e o uso de beta-agonistas de curta duração deve ser restrito nestes pacientes, com indicação especifica que não estava no escopo do trabalho. Os padrões restritivos basearam-se apenas na CVF, porque medidas mais precisas e diretas de volumes e capacidades não estavam disponíveis, o que poderia ter limitado a capacidade de detectar a verdadeira restrição do volume pulmonar, mas pode aumentar a validade externa dos achados, vista a menor disponibilidade dos equipamentos para medida de volumes e capacidades. Ademais, o volume residual em pacientes com IC está relativamente preservado (FIGURA 5),

portanto, acreditamos que essa indisponibilidade não comprometeu sobremaneira os achados. O tempo de seguimento relativamente curto e, consequentemente, a taxa de eventos, podem ter limitado a capacidade de detectar associações prognósticas com ppCVF em vez de VEF_1/CVF, dado o comportamento mais crônico do primeiro.

4.6 CONCLUSÃO ESTUDO 2

Em uma coorte de vida real de pacientes com IC avançada independente de fração de ejeção, VEF_1/CVF e ppCVF contínuas foram diretamente associados à reserva ventilatória no exercício, considerando idade e sexo. No entanto, apenas a ppCVF baixa foi adicionalmente associada à fraqueza inspiratória, fração de ejeção reduzida e capacidade aeróbica reduzida, principalmente quando a ppCVF foi inferior a 80%. Em um seguimento mediano de 2,3 anos, apenas o VEF_1/CVF, mas não o ppCVF, distinguiu os pacientes com IC sob maior risco de apresentarem eventos cardiovasculares maiores, que foram mais proeminentes entre aqueles com fração de ejeção reduzida e baixa pressão inspiratória.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

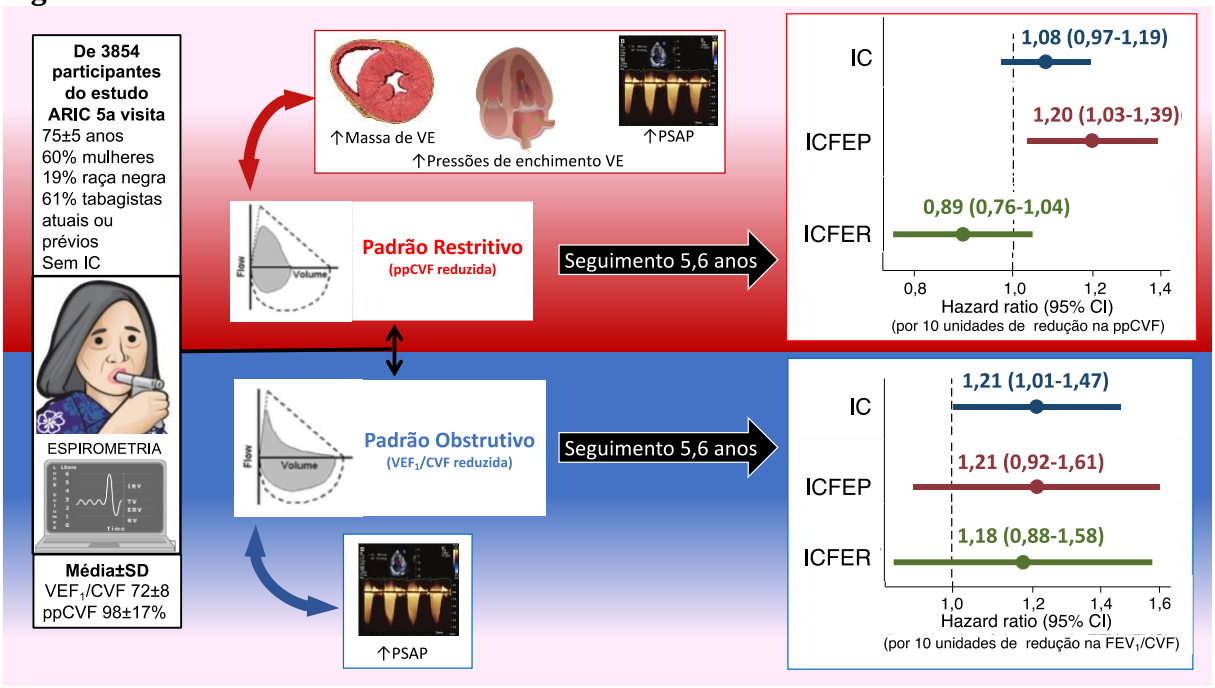
A insuficiência cardíaca é a via final de varias cardiopatias, responsável por significativa redução da qualidade de vida em seus portadores, mas também por grande mobilização de recursos. Cerca de 21% das interações por doenças do aparelho cardiocirculatório no Brasil, são causadas por descompensação de IC, dentre as quais, 30% delas internarão novamente dentro de 30 dias. A doença isquêmica é a sua maior causa (30%), porem em algumas regiões, como no Centro-Oeste, a doença de Chagas pode atingir ate 42% de prevalência (118).

Dentre os idosos, população mais suscetível aos efeitos da IC, devido ao acumulo de fatores de risco em potencial e de doenças crônicas, a prevalência de IC de fato se eleva progressivamente, principalmente o fenótipo com fração de ejeção preservada(119, 120). Ainda há muita controvérsia relacionada a este diagnostico, devido a critérios ainda não plenamente consensuais e falta de tratamento com evidencia inquestionável de eficácia. Nesse sentido, identificar pessoas com mais propensão de desenvolver ICFEP e ser mais agressivo na prevenção, seria uma estratégia para tentar reduzir a carga de doença nos anos subsequentes.

No primeiro trabalho (FIGURA 12) mostramos que, também em idosos, como já demonstrado previamente em adultos jovens com tempo de observação maior, a redução da função pulmonar, tem associação com alterações cardíacas estruturais e com o surgimento de IC. Particularmente, a redução da ppCVF, com aumento de massa do VE piores índices diastólicos e elevação da pressão arterial pulmonar, mesmo considerando os efeitos do envelhecimento, da massa corporal e de outras comorbidades, identifica potencialmente um fenótipo com maior risco de desenvolver ICFEP. Não está ao alcance deste trabalho determinar a etiologia deste distúrbio restritivo e se tratar sua causa poderia, assim, reduzir a incidência de ICFEP. Entretanto, a interpretação prática deste achado, portanto, deve ser considerada como possível alvo terapêutico ou como um potencial fator de risco modificável.

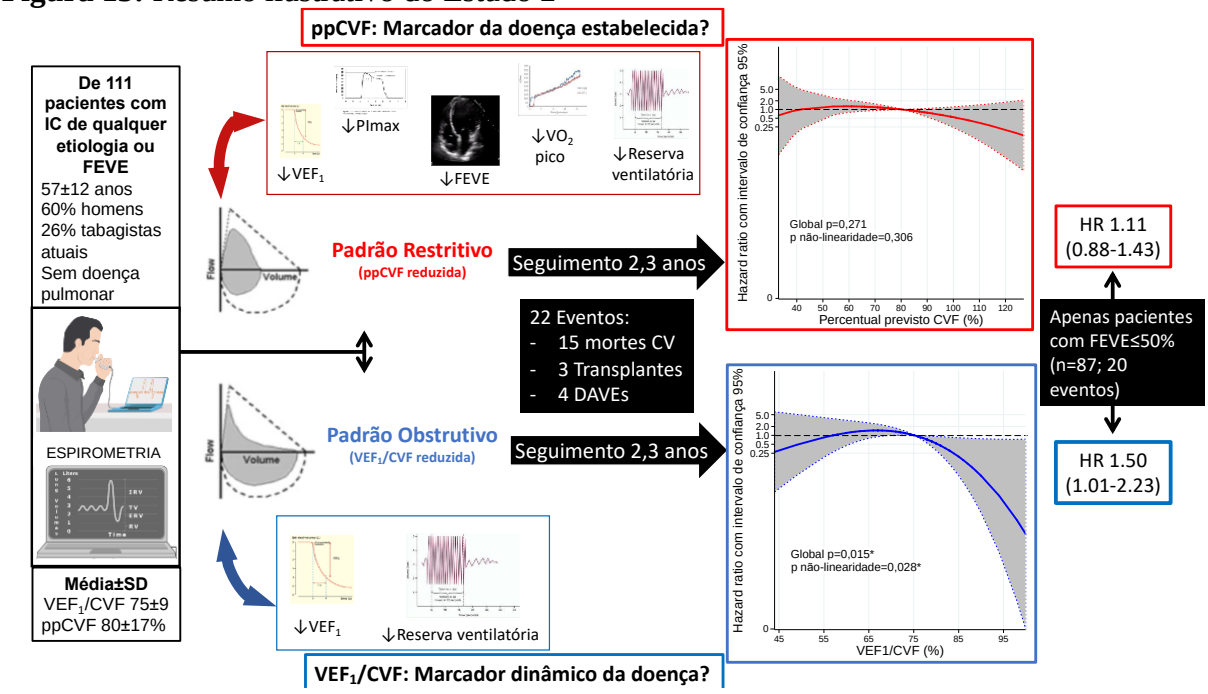
No extremo oposto, ou seja, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, demonstramos que a determinação da função pulmonar tem relevância para compreender melhor seu papel na limitação aeróbica (FIGURA 13). Apesar do componente cardiovascular preponderante nestes pacientes como esperado, os componentes obstrutivo e restritivo também reduzem proporcionalmente a reserva ventilatória. Entretanto somente o componente restritivo está associado com redução da capacidade aeróbica. Aparentemente, o componente restritivo gradativamente se incorpora à síndrome de IC, de modo que se associa também à redução da força inspiratória e à fração de ejeção.

Figura 12: Resumo ilustrativo do Estudo 1



Fonte: próprio autor

Figura 13: Resumo ilustrativo do Estudo 2

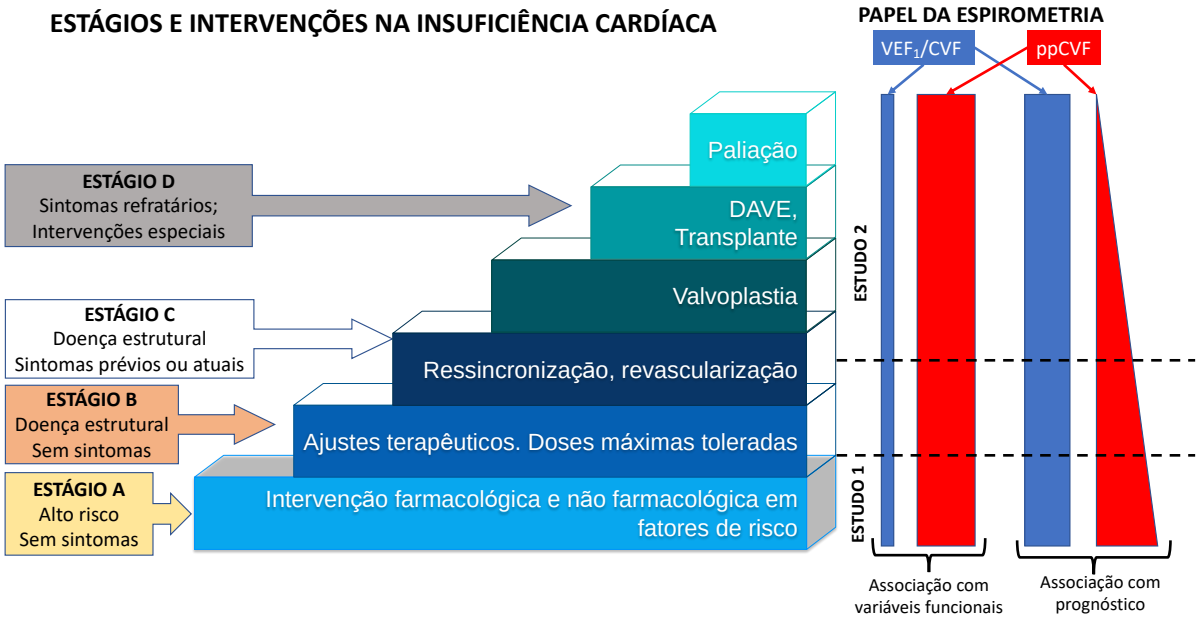


Fonte: próprio autor

Quanto ao valor prognóstico, os achados foram até certo ponto contrários ao que esperávamos. Hipoteticamente, como integrante da síndrome de IC, a redução da ppCVF não se mostrou capaz de distinguir pacientes com maior probabilidade de apresentar o desfecho combinado de morte cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de

assistência ventricular. Apesar da escassez de correlações entre a VEF_1/CVF e outras variáveis funcionais, o componente obstrutivo teve maior associação com o desfecho combinado. Interessante que, seu impacto foi mais bem definido dentre aqueles que apresentavam FEVE e PImax reduzidas. Além disso, a associação da VEF_1/CVF em seu espectro completo, só foi observada, para o relativo curto período de acompanhamento, na analise não linear, mas não na linear, sugerindo que a inter-relação complexa entre as disfunções cardíaca e pulmonar, pode não ser totalmente explicada pelo modelo de regressão. A variabilidade desta interação, em momentos de estabilidade e descompensação, oscilação da função pulmonar em faixas de gravidade diferentes, pode ter melhor explicado, possivelmente por modelos não lineares.

Figura 14: Conceito sobre a participação da função pulmonar nas alterações cardiovasculares e no prognostico da insuficiência cardíaca ao longo de sua história natural.



Fonte: próprio autor.
Legenda: A espessura das formas à esquerda, relativas ao papel da espirometria, representam a magnitude da associação, de forma que ambos os parâmetros permanecem correlacionados a alterações funcionais ao longo da história natural da IC, onde a redução da ppFVC é aparentemente mais robusta. No entanto, há uma atenuação do efeito prognostico da ppFVC com a evolução da IC, de modo que o distúrbio restritivo cronicamente se incorpora à doença, a tal ponto que não mais distingue risco; ao passo que o distúrbio obstrutivo possivelmente detecta alterações mais dinâmicas, e, assim, com efeito prognóstico mantido nos diferentes estágios da doença.

Em conclusão (FIGURA 14), os estudos 1 e 2 complementam-se, mostrando que o papel da avaliação da função pulmonar, particularmente da espirometria, de fato difere nos diferentes estágios da insuficiência cardíaca. Aparentemente, os fenótipos obstrutivos tem um comportamento relativamente estável desde aqueles com fatores de risco, não selecionados da comunidade, até aqueles com IC avançada, associando-se com algumas variáveis de estrutura

e função cardiovasculares, mas também se mantem estável em relação ao seu impacto prognostico ao longo da história natural da IC. Já fenótipos restritivos, associam-se com maior magnitude a variáveis estruturais e funcionais, desde fases iniciais até fases mais avançadas da IC, mas cronicamente, a redução da capacidade vital incorpora-se à doença a ponto de perder seu poder prognóstico, mais significativo nas fases primordiais, e que progressivamente reduz sua magnitude nas fases mais crônicas. A espirometria deve ser, portanto, melhor utilizada na população com IC, apesar da cautela necessária para sua interpretação, para diagnostico e estratificação de risco e, principalmente para garantir que o tratamento oferecido farmacológico ou não-farmacológico esteja de acordo com a evidência disponível, como identificar causas reversíveis de limitação aeróbica, tratar possíveis doenças pulmonares subjacentes, e acompanhar o efeito de tais intervenções.

REFERÊNCIAS

1. Brill IC. Cor pulmonale: a semantic consideration, with brief notes on diagnosis and treatment. Dis Chest. 1958;33(6):658-66.

2. Tseng S, Stanziola AA, Sultan S, Henry K, Saggar R, Saggar R. Pulmonary Hypertension Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diffuse Parenchymal Lung Disease: A Focus on Right Ventricular (Dys)Function. Heart Fail Clin. 2018;14(3):403-11.

3. Tannus-Silva DG, Rabahi MF. State of the Art Review of the Right Ventricle in COPD Patients: It is Time to Look Closer. Lung. 2017;195(1):9-17.

4. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-9.

5. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Resp Crit Care Med. 2002;166(3):333-9.

6. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005;128(4):2068-75.

7. Mannino DM, Holguin F, Pavlin BI, Ferdinands JM. Risk factors for prevalence of and mortality related to restriction on spirometry: findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey and follow-up. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):613-21.

8. Eriksson B, Lindberg A, Mullerova H, Ronmark E, Lundback B. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function--results from a population survey. Resp Med. 2013;107(1):98-106.

9. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. Thorax. 2008;63(7):599-605.

10. Moualla M, Qualls C, Arynchyn A, Thyagarajan B, Kalhan R, Smith LJ, et al. Rapid decline in lung function is temporally associated with greater metabolically active adiposity in a longitudinal study of healthy adults. Thorax. 2017;72(12):1113-20.

11. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jego B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. Am J Resp Crit Care Med. 2009;179(6):509-16.

12. Jacobs DR, Jr., Yatsuya H, Hearst MO, Thyagarajan B, Kalhan R, Rosenberg S, et al. Rate of decline of forced vital capacity predicts future arterial hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Hypertension. 2012;59(2):219-25.

13. Arcari A, Magnacca S, Bracone F, Costanzo S, Persichillo M, Di Castelnuovo A, et al. Relation between pulmonary function and 10-year risk for cardiovascular disease among

healthy men and women in Italy: the Moli-sani Project. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(5):862-71.

14. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Resp Med. 2006;100(1):115-22.

15. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. Thorax. 2010;65(6):499-504.

16. Cuttica MJ, Colangelo LA, Dransfield MT, Bhatt SP, Rana JS, Jacobs DR, Jr., et al. Lung Function in Young Adults and Risk of Cardiovascular Events Over 29 Years: The CARDIA Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010672.

17. Cuttica MJ, Colangelo LA, Shah SJ, Lima J, Kishi S, Arynchyn A, et al. Loss of Lung Health from Young Adulthood and Cardiac Phenotypes in Middle Age. Am J Resp Crit Care Med. 2015;192(1):76-85.

18. Silvestre OM, Nadruz W, Jr., Querejeta Roca G, Claggett B, Solomon SD, Mirabelli MC, et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1109-22.

19. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med. 2010;362(3):217-27.

20. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. Lancet Respir Med. 2017;5(12):935-45.

21. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest. 2005;127(6):1952-9.

22. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loehr LR, Chambless LE, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Eur J Heart Fail. 2012;14(4):414-22.

23. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Population-based study of lung function and incidence of heart failure hospitalisations. Thorax. 2010;65(7):633-8.

24. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Psaty BM, Rodondi N, Bauer DC, Butler AB, et al. Lung function and risk for heart failure among older adults: the Health ABC Study. Am J Med. 2011;124(4):334-41.

25. Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, Herrington DM, Ouyang P, Barr RG, et al. Associations among lung function, arterial elasticity, and circulating endothelial and inflammation markers: the multiethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2013;61(2):542-8.

26. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. Chest. 2013;144(4):1143-51.

27. Aaron CP, Hoffman EA, Lima JAC, Kawut SM, Bertoni AG, Vogel-Claussen J, et al. Pulmonary vascular volume, impaired left ventricular filling and dyspnea: The MESA Lung Study. PLoS One. 2017;12(4):e0176180.

28. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. Circulation. 2013;127(14):1503-11, 11e1-6.

29. Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, Hueper K, Smith BM, Bluemke DA, et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(19):2000-9.

30. Washko GR, Nardelli P, Ash SY, Vegas Sanchez-Ferrero G, Rahaghi FN, Come CE, et al. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study. Am J Resp Crit Care Med. 2019;200(4):454-61.

31. Shivkumar K, Ravi K, Henry JW, Eichenhorn M, Stein PD. Right ventricular dilatation, right ventricular wall thickening, and Doppler evidence of pulmonary hypertension in patients with a pure restrictive ventilatory impairment. Chest. 1994;106(6):1649-53.

32. Baum C, Ojeda FM, Wild PS, Rzayeva N, Zeller T, Sinning CR, et al. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population. Int J Cardiol. 2016;218:298-304.

33. Panagiotou M, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 2017;26(143).

34. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. BioMed Res Int. 2014;2014:739674.

35. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, Filsell S, McLachlan CR, Rasmussen F, et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. Thorax. 2007;62(12):1064-8.

36. Kalhan R, Tran BT, Colangelo LA, Rosenberg SR, Liu K, Thyagarajan B, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. PLoS One. 2010;5(7):e11431.

37. Thyagarajan B, Smith LJ, Barr RG, Gross MD, Sood A, Kalhan R, et al. Association of circulating adhesion molecules with lung function. The CARDIA study. Chest. 2009;135(6):1481-7.

38. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71.

39. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. Circulation. 2011;124(1):24-30.

40. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31(6):1334-56.

41. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. Thorax. 2010;65(10):930-6.

42. Neder JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. Clin Chest Med. 2019;40(2):421-38.

43. Cundrle I, Jr., Olson LJ, Johnson BD. Pulmonary Limitations in Heart Failure. Clin Chest Med. 2019;40(2):439-48.

44. Lalande S, Cross TJ, Keller-Ross ML, Morris NR, Johnson BD, Taylor BJ. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System. Exerc Sport Sci Rev. 2020;48(1):11-9.

45. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol. 2001;87(4):413-9.

46. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. Heart Fail Rev. 2012;17(4-5):545-54.

47. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory impairment and the aging lung: a novel paradigm for assessing pulmonary function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(3):264-75.

48. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. Am J Epidemiol. 1989;129(4):687-702.

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

50. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Resp Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.

51. Folsom AR, Yamagishi K, Hozawa A, Chambless LE, Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Absolute and attributable risks of heart failure incidence in relation to optimal risk factors. Circ Heart Fail. 2009;2(1):11-7.

52. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 2014;129(9):971-80.

53. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012;307(18):1941-51.

54. White AD, Folsom AR, Chambless LE, Sharret AR, Yang K, Conwill D, et al. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: methods and initial two years' experience. J Clin Epidemiol. 1996;49(2):223-33.

55. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke. 1999;30(4):736-43.

56. Michos ED, Selvin E, Misialek JR, McEvoy JW, Ndumele CE, Folsom AR, et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Markers of Subclinical Myocardial Damage and Wall Stress: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Am Heart Assoc. 2016;5(11).

57. Rosamond WD, Chang PP, Baggett C, Johnson A, Bertoni AG, Shahar E, et al. Classification of heart failure in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: a comparison of diagnostic criteria. Circ Heart Fail. 2012;5(2):152-9.

58. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). The American journal of cardiology. 2008;101(7):1016-22.

59. National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health. Atherosclerosis Risk in Communities Study Manual 4a: Pulmonary Function. 2011. In: https://sites.cscc.unc.edu/aric/sites/default/files/public/manuals/. Acessado em 30/Jan/2020.

60. Shah AM, Cheng S, Skali H, Wu J, Mangion JR, Kitzman D, et al. Rationale and design of a multicenter echocardiographic study to assess the relationship between cardiac structure and function and heart failure risk in a biracial cohort of community-dwelling elderly persons: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(1):173-81.

61. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39 e14.

62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314.

63. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2017;135(5):426-39.

64. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2017;135(3):224-40.

65. Jankowich M, Elston B, Liu Q, Abbasi S, Wu WC, Blackshear C, et al. Restrictive Spirometry Pattern, Cardiac Structure and Function, and Incident Heart Failure in African Americans. The Jackson Heart Study. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(10):1186-96.

66. Godfrey MS, Jankowich MD. The Vital Capacity Is Vital: Epidemiology and Clinical Significance of the Restrictive Spirometry Pattern. Chest. 2016;149(1):238-51.

67. Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, Castelli WP. Vital capacity and congestive heart failure. The Framingham study. Circulation. 1974;49(6):1160-6.

68. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J. 2018;39(30):2780-92.

69. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AM. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. Chest. 2010;138(2):393-406.

70. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. J Appl Physiol. 1968;25(6):664-71.

71. Butler C, 2nd, Kleinerman J. Capillary density: alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion. Am Rev Respir Dis. 1970;102(6):886-94.

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

73. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med. 2011;364(10):897-906.

74. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. JAMA. 2016;315(7):672-81.

75. Elliott JE, Mantilla CB, Pabelick CM, Roden AC, Sieck GC. Aging-related changes in respiratory system mechanics and morphometry in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;311(1):L167-76.

76. Araki T, Putman RK, Hatabu H, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. Development and Progression of Interstitial Lung Abnormalities in the Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(12):1514-22.

77. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, et al. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. Circulation. 2009;119(24):3085-92.

78. Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JA. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(3):191-8.

79. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;122(6):570-8.

80. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). Am J Cardiol. 2005;95(8):1020-3.

81. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. Circ Heart Fail. 2009;2(2):105-12.

82. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3(5):614-22.

83. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. Eur J Echocardiogr. 2010;11(1):51-6.

84. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):1031-41.

85. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozdz J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):100-10.

86. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, Teece L, McCann G, Khunti K, et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation With the Risk of Hospitalization or Death in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA Netw Open. 2018;1(8):e185489.

87. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. Respir Care. 2006;51(10):1120-4.

88. Ceridon M, Wanner A, Johnson BD. Does the bronchial circulation contribute to congestion in heart failure? Med Hypotheses. 2009;73(3):414-9.

89. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. Chest. 2000;117(2):321-32.

90. Tzani P, Piepoli MF, Longo F, Aiello M, Serra W, Maurizio AR, et al. Resting lung function in the assessment of the exercise capacity in patients with chronic heart failure. Am J Med Sci. 2010;339(3):210-5.

91. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? Eur J Heart Fail. 2017;19(10):1222-9.

92. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12(7):685-91.

93. Andrea R, Lopez-Giraldo A, Falces C, Lopez T, Sanchis L, Gistau C, et al. Pulmonary function predicts mortality and hospitalizations in outpatients with heart failure and preserved ejection fraction. Resp Med. 2018;134:124-9.

94. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.

95. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):703-17.

96. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):719-27.

97. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. J Bras Pneumol. 2015;41(2):110-23.

98. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Circulation. 2012;126(18):2261-74.

99. Castello-Simoes V, Minatel V, Karsten M, Simoes RP, Perseguini NM, Milan JC, et al. Circulatory and Ventilatory Power: Characterization in Patients with Coronary Artery Disease. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):476-85.

100. Caravita S, Vachiery JL. Obstructive Ventilatory Disorder in Heart Failure-Caused by the Heart or the Lung? Curr Heart Fail Rep. 2016;13(6):310-8.

101. Barron AJ, Medlow KI, Giannoni A, Unsworth B, Coats AJ, Mayet J, et al. Reduced confounding by impaired ventilatory function with oxygen uptake efficiency slope and VE/VCO2 slope rather than peak oxygen consumption to assess exercise physiology in suspected heart failure. Congest Heart Fail (Greenwich, Conn). 2010;16(6):259-64.

102. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope and Breathing Reserve, Not Anaerobic Threshold, Discriminate Between

Patients With Cardiovascular Disease Over Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JACC Heart Fail. 2016;4(4):252-61.

103. Ingle L, Shelton RJ, Cleland JG, Clark AL. Poor relationship between exercise capacity and spirometric measurements in patients with more symptomatic heart failure. J Cardiac Fail. 2005;11(8):619-23.

104. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. Eur Heart J. 2013;34(36):2795-803.

105. Miyagi M, Kinugasa Y, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, et al. Diaphragm Muscle Dysfunction in Patients With Heart Failure. J Cardiac Fail. 2018;24(4):209-16.

106. Nakagawa NK, Diz MA, Kawauchi TS, de Andrade GN, Umeda IIK, Murakami FM, et al. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure. Respir Care. 2020;65(4):507-16.

107. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2009;6(2):95-101.

108. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):757-63.

109. Papazachou O, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Tassiou A, Dimopoulos S, Venetsanakos J, et al. Pulmonary function at peak exercise in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2007;118(1):28-35.

110. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. J Cardiac Fail. 2016;22(1):38-47.

111. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. Circulation. 2001;103(17):2153-8.

112. Ramalho SHR, Cipriano Junior G, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC, et al. Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: Prognostic utility in a 10 years follow up cohort study. PLoS One. 2019;14(8):e0220638.

113. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. Heart Fail Rev. 2016.

114. Olson TP, Denzer DL, Sinnett WL, Wilson T, Johnson BD. Prognostic value of resting pulmonary function in heart failure. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2013;7:35-43.

115. Georgiopoulou VV, Deka A, Li S, Niazi AA, Farooq K, Kalogeropoulos AP, et al. Pulmonary function testing and outcomes in subjects with heart failure listed for heart transplantation. Respir Care. 2015;60(5):731-9.

116. Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, Rossi A, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial. Cardiology. 2017;136(2):128-37.

117. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(2):161-77.

118. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LFP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104:433-42.

119. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2016;375(19):1868-77.

120. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Tabelas suplementares ao Estudo 1

Tabela suplementar 1: (ESTUDO 1) Parâmetros ecocardiográficos da população do estudo, conforme a relação com a razão VEF_1/CVF contínua na 5ª Visita do Estudo ARIC.

	Modelo 1		**Modelo 2**	
	ß-coeficiente (95%CI) *por 10 unidades de aumento*	p-	ß-coeficiente (95%CI) *por 10 unidades de aumento*	p
Estrutura				
Espessura média parede do VE, cm	0,005 (0,002; 0,011)	0,04	0,005 (-0,002; 0,010)	0,06
Espessura relativa parede do VE, cm	0,001 (-0,002; 0,004)	0,43		
Massa do VE indexada, g/m^2	0,027 (-0,71; 0,76)	0,94		
Massa do VE, g	1,54 (-0,013; 3,09)	0,05		
VDFVE indexado, mL/m^2	-0,11 (-0,50; 0,28)	0,58		
Função sistólica				
Fração de ejeção VE, %	0,22 (-0,20; 0,45)	0,07		
Strain longitudinal, %	-0,12 (-0,22; -0,02)	0,02	-0,07 (-0017; 0,03)	0,16
Volume sistólico indexado, mL/m^2	0,03 (-0,55; 0,61)	0,92		
Função diastólica				
Onda E, cm/seg	-0,42 (-1,15; 0,30)	0,25		
Onda A, cm/seg	0,74 (-0,18; 1,51)	0,06		
Razão E/A	-0,014 (-0,025; -0,02)	0,02	-0,003 (-0,14; 0,009)	0,65
e' lateral, cm/s	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,014	-0,06 (-0,14; 0,03)	0,19
E/e' lateral	0,03 (-0,12; 0,17)	0,72		
Volume do AE indexado, mL/m^2	0,01 (-0,33; 0,35)	0,96		
Ventrículo direito e Pressão pulmonar				
PSAP estimada, mmHg	-0,39 (-0,67; -0,11)	0,007	-0,43 (-0,72; -0,14)	0,004
Fração de mudança da área do VD	-0,001 (-0,004; 0,003)	0,67		

Fonte: próprio autor.

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito.

Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: idade, sexo, raça, tabagismo ativo ou prévio, hipertensão, diabetes, fibrilação atrial, transformação logarítmica da PCR-ultrassensível e do NT-proBNP. Modelo 2 demonstrado apenas quando $p<0,05$ no Modelo 1.

Tabela suplementar 2: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança da relação VEF_1/CVF (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3476) (continua).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**	**Mod3**
Participantes, n	870	869	869	868	**p-tend**	**p-tend**	**p-tend**
Delta VEF_1/CVF	-11,5 ± 5,0	-5,6 ± 1,2	-2,7 ± 1,1	1,5 ± 2,4			
CARACTERÍSTICAS CLINICAS							
Demográficas							
Idade na 5ª visita, anos	75,7 ± 5,1	75,3 ± 4,9	74,7 ± 4,9	75,0 ± 5,1	<0,001*		
Idade na 1ª visita, anos	51,8 ± 5,0	51,6 ± 4,9	51,2 ± 4,7	51,4 ± 5,0	0,005*		
Masculino, n(%)	338 (40%)	338 (40%)	338 (40%)	337 (40%)	-		
Raça negra, n(%)	168 (19%)	153 (18%)	167 (19%)	191 (22%)	0,02*		
Centro, n(%)					0,11*		
Forsyth	182 (21%)	195 (22%)	171 (20%)	191 (22%)			
Jackson	154 (18%)	145 (17%)	151 (17%)	185 (21%)			
Minneapolis	278 (32%)	277 (32%)	296 (34%)	239 (27%)			
Washington	254 (29%)	252 (29%)	251 (29%)	253 (29%)			
História patológica							
Hipertensão, n(%)	676 (78%)	702 (81%)	674 (77%)	709 (82%)	0,15		
Diabetes, n(%)	246 (28%)	293 (34%)	295 (34%)	297 (34%)	0,02		
Tabagismo, n(%)							
Atual	82 (10%)	42 (5%)	35 (4%)	22 (3%)	<0,001		
Prévio	571 (66%)	501 (58%)	511 (59%)	492 (57%)	<0,001		
Fibrilação atrial, n(%)	52 (6%)	37 (4%)	33 (4%)	28 (3%)	0,02		
Doença renal crônica, n(%)	221 (26%)	214 (25%)	193 (22%)	217 (25%)	0,85		
Doença arterial coronariana, n(%)	81 (10%)	85 (10%)	81 (9%)	74 (9%)	0,86		
Infarto do miocárdio, n(%)	69 (8%)	64 (8%)	54 (6%)	47 (6%)	0,04		
Exame Físico							
Altura, cm	165,1 ± 9,3	166,0 ± 9,6	165,3 ± 9,	165,2 ± 9,3	0,19		
IMC, kg/m^2	26,8 ± 5,1	28,4 ± 5,2	28,8 ± 5,2	29,0 ± 5,1	<0,001		
IMC >30 kg/m^2; n(%)	201 (23%)	285 (33%)	309 (36%)	303 (35%)	<0,001		

Tabela suplementar 2: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança da relação VEF_1/CVF (Visita 5 menos o maior valor da Visita 1 ou 2**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3476) (continua).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1 p-tend**	**Mod2 p-tend**	**Mod3 p-tend**
Participantes, n	870	869	869	868			
Delta VEF_1/CVF	-11,5 ± 5,0	-5,6 ± 1,2	-2,7 ± 1,1	1,5 ± 2,4			
Frequência cardíaca, bpm	62 ± 10	62 ± 11	61 ± 10	62 ± 10	0,89		
Pressão sistólica, mmHg	129 ± 17	130 ± 17	131 ± 18	130 ± 17	0,17		
Pressão diastólica, mmHg	66 ± 10	67 ± 10	67 ± 10	67 ± 10	0,02		
Exames Laboratoriais							
Hemoglobina, g/dL	13,4 ± 1,4	13,4 ± 1,7	13,5 ± 1,3	13,3± 1,4	0,70		
eTFG, mL/min,1,73m^2	71,0 ± 17,0	71,2 ± 15,8	71,5 ± 15,3	71,4 ± 16,9	0,47		
PCR ultrassensível, mg/L	1,7 [0,8, 3,6]	1,8 [0,9, 3,9]	1,8 [0,8, 4,0]	2,0 [0,9, 4,1]	0,24[#]		
NT-proBNP, pg/mL	134,3 [71,8, 261,5]	122,1 [66,2, 219,2]	105,2 [53,9, 204,1]	101,0 [57,3, 212,9]	<0,001[#]		
Espirometria							
VEF_1/CVF na visita 1	75,0 ± 7,2	76,7 ± 5,6	76,7 ± 5,2	75,9 ± 5,6	0,02		
VEF_1/CVF na visita 5	64,7 ± 9,3	72,1 ± 5,5	74,8 ± 5,2	78,4 ± 5,5	<0,001		
Mudanca no VEF_1, L	-10,7 ± 13,4	-4,0 ± 10,7	-1,3 ± 11,5	1,8 ± 11,3	<0,001		
Mudanca no CVF, L	-0,96 ± 0,39	-0,98 ± 0,33	-1,00 ± 0,35	-1,09 ± 0,37	<0,001		
Mudanca na ppCVF, %	1,5 ± 14,8	-0,84 ± 11,5	-1,8 ± 12,3	-4,7 ± 11,9	<0,001		
ECOCARDIOGRAMA							
Estrutura							
Espessura média parede do VE, cm	0,96 ± 0,14	0,98 ± 0,13	0,97 ± 0,13	0,98 ± 0,12	0,004	0,03	0,13
Espessura relativa parede do VE, cm	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,28	0,45	
Massa do VE indexada, g/m^2	77,1 ± 19,2	76,9 ± 17,5	77,7 ± 18,6	77,0 ± 17,1	0,52	0,45	
Massa do VE, g	140,0 ± 43,7	143,9 ± 40,3	145,1 ± 41,5	144,0 ±38,1	0,02	0,15	
VDFVE indexado, mL/m^2	43,4 ± 9,7	42,7 ± 9,7	43,8 ± 10,5	43,2 ± 10,3	0,82	0,49	
Função sistólica							
Fração de ejeção do VE, %	65,8 ± 6,0	65,8 ± 5,5	66,0 ± 5,8	66,2 ± 6,0	0,32	0,06	
Strain longitudinal, %	-18,2 ± 2,5	-18,2 ± 2,3	-18,1 ± 2,3	-18,3 ± 2,3	0,64	0,22	

Tabela suplementar 2: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança da relação VEF_1/CVF (Visita 5 menos o maior valor da Visita 1 ou 2**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3476) (conclusão).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**	**Mod3**
Participantes, n	870	869	869	868	**p-tend**	**p-tend**	**p-tend**
Delta VEF_1/CVF	-11,5 ± 5,0	-5,6 ± 1,2	-2,7 ± 1,1	1,5 ± 2,4			
Volume sistólico indexado, mL/m^2	48,7 ± 13,5	47,7 ± 13,2	47,9 ± 12,8	48,2 ± 17,2	0,73	0,73	
Função diastólica							
Onda E, cm/seg	67,7 ± 19,0	65,6 ± 17,2	65,4 ± 16,6	66,1 ± 17,1	0,08	0,19	
Onda A, cm/seg	78,9- ± 19,2	78,7 ± 18,5	79,2 ± 17,8	80,5 ± 19,8	0,01	0,09	
Razão E/A	0,88 ± 0,28	0,86 ± 0,27	0,85 ± 0,25	0,85 ± 0,29	0,01	0,19	
e' lateral, cm/s	7,24 ± 2,02	7,08 ± 2,02	7,05 ± 1,96	7,17 ± 2,03	0,10	0,83	
E/e' lateral	10,00 ± 3,93	9,87 ± 3,50	9,88 ± 3,49	9,81 ± 3,50	0,71	0,47	
Volume do AE indexado, mL/m^2	25,61 ± 8,11	25,32 ± 9,47	25,34 ± 8,24	25,37 ± 7,61	0,95	0,91	
Ventrículo direito e Pressão pulmonar							
PSAP estimada, mmHg	27,7 ± 5,4	27,7 ± 5,5	27,6 ± 4,9	27,5 ± 5,1	0,63	0,14	
Fração de mudança da área do VD	0,53 ± 0,08	0,53 ± 0,08	0,52 ± 0,07	0,53 ± 0,07	0,72	0,91	

Fonte: próprio autor

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75]

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; PCR: proteína C reativa; NT-pro-BNP: fragmento N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético tipo B; VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito.

Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: Mod1+ VEF_1/CVF na visita 5. Modelo 3: Mod2 + tabagismo, hipertensão, diabetes, log(PRC-ultrassensível), log(NT-proBNP), infarto do miocárdio e fibrilação atrial. As analises do Modelo 3 só foram realizadas se $p<0.05$ no Modelo 2.

*Valor do p para a tendência, não ajustado. #Valor do p demonstrado para a tendência após transformação logarítmica.

Tabela Suplementar 3: (ESTUDO 1) Associação da mudança na função pulmonar (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013, com a incidência de insuficiência cardíaca (tempo mediano de acompanhamento de 5,6 anos), incluindo IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e com fração de ejecção reduzida (ICFER) e com mortalidade por qualquer causa (tempo mediano de acompanhamento de 5,7 anos).

Desfecho	Eventos	Modelo 1* HR (95%CI) *por 10 unidades de redução*	p	Modelo 2* HR (95%CI) *por 10 unidades de redução*	p
VEF_1/CVF (3476)					
Insuficiência cardíaca	160	0,89 (0,60-1,33)	0,58	0,95 (0,63-1,42)	0,79
ICFEP	78	0,66 (0,37-1,18)	0,16	0,78 (0,43-1,41)	0,43
ICFER	64	1,19 (0,64-2,24)	0,57	1,11 (0,59-2,10)	0,74
Mortalidade	335	1,10 (0,83-1,45)	0,52	1,08 (0,81-1,43)	0,61
ppCVF (3325)					
Insuficiência cardíaca	157	1,11 (0,95-1,29)	0,20	1,00 (0,85-1,17)	0,99
ICFEP	78	1,29 (1,02-1,62)	0,03	1,13 (0,88-1,44)	0,34
ICFER	58	0,91 (0,71-1,16)	0,45	0,88 (0,69-1,12)	0,31
Mortalidade	310	1,03 (0,92-1,15)	0,60	1,02 (0,91-1,15)	0,70

Fonte: próprio autor

*Modelo 1: idade, sexo, raça e respectiva função pulmonar na visita 5. Modelo 2: Modelo 1 + IMC, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes, log(NT-proBNP), e estratificado pela presença de fibrilação atrial, todos no basal da visita 5.

Tabela suplementar 4: (ESTUDO 1) Parâmetros ecocardiográficos da população do estudo, conforme a relação com o percentual do previsto para CVF contínua na 5ª Visita do Estudo ARIC.

	Modelo 1		**Modelo 2**	
	ß-coeficiente (95%CI) *por 10 unidades de aumento*	p	ß-coeficiente (95%CI) *por 10 unidades de aumento*	p
Estrutura				
Espessura média parede do VE, cm	-0.013 (-0015; -0.010)	<0.001	-0.005 (-0.007; -0.002)	<0.001
Espessura relativa parede do VE, cm	-0.002 (-0.004; -0.001)	0.001	-0.001 (-0.003; 0.0001)	0.07
Massa do VE indexada, g/m^2	-1.12 (-1.47; -0.76)	<0.001	-0.26 (-0.62; 0.09)	0.15
Massa do VE, g	-4.25 (-5.01; -3.50)	<0.001	-1.27 (-1.98; -0.56)	<0.001
VDFVE indexado, mL/m^2	0.37 (0.18; 0.56)	<0.001	0.42 (0.23; 0.62)	<0.001
Função sistólica				
Fração de ejeção do VE, %	0.12 (-0.001; 0.23)	0.05		
Strain longitudinal, %	-0.10 (0.15; -0.06)	<0.001	-0.05 (-0.10; -0.003)	0.04
Volume sistólico indexado, mL/m^2	-0.10 (-0.19; 0.38)	0.51		
Função diastólica				
Onda E, cm/seg	-1.33 (-1.69; -0.98)	<0.001	-0.93 (-1.30; -0.56)	<0.001
Onda A, cm/seg	-1.14 (1.51; -0.77)	<0.001	-0.56 (-0.95; -0.18)	0.004
Razão E/A	-0.002 (-0.008; 0.003)	0.37		
e' lateral, cm/s	0.06 (0.02; 0.10)	0.002	0.04 (0.005; 0.09)	0.03
E/e' lateral	-0.29 (-0.36; -0.21)	<0.001	-0.20 (-0.27; -0.12)	<0.001
Volume do AE indexado, mL/m^2	-0.30 (-0.46; -0.14)	<0.001	-0.01 (-0.17; 0.14)	0.84
Ventrículo direito e Pressão pulmonar				
PSAP estimada, mmHg	-0.50 (-0.63; -0.36)	<0.001	-0.26 (-0.40; -0.12)	<0.001
Fração de mudança da área do VD	0.002 (0.00001; 0.003)	0.05	0.0005 (-0.001; 0.002)	0.60

Fonte: próprio autor

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito. Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: idade, sexo, raça, tabagismo ativo ou prévio, hipertensão, diabetes, IMC, transformação logarítmica da PCR-ultrassensível e do NT-proBNP. Modelo 2 demonstrado apenas quando p<0,05 no Modelo 1.

Tabela suplementar 5: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança do percentual do previsto para CVF (valor na 5ª Visita menos o maior valor da 1ª Visita ou 2ª visita**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3321) (continua).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**	**Mod3**
Participantes, n	831	830	831	829	**p-tend**	**p-tend**	**p-tend**
Delta ppCVF	-18,6 ± 7,1	-7,3 ± 2,2	-0,4 ± 2,3	13,8 ± 9,9			
CARACTERÍSTICAS CLINICAS							
Demográficas							
Idade na visita 5, anos	74,0 ± 4,6	74,4 ± 4,5	74,9 ± 4,9	76,7 ± 5,4	<0,001*		
Idade na visita 1, anos	50,4 ± 4,4	50,8 ± 4,4	51,3 ± 4,7	53,1 ± 5,4	<0,001*		
Masculino, n(%)	325 (39%)	324 (39%)	325 (39%)	324 (39%)			
Raça negra, n(%)	123 (15%)	112 (14%)	107 (13%)	330 (40%)	<0,001*		
Centro, n(%)					<0,001*		
Forsyth	161 (19%)	166 (20%)	202 (24%)	152 (18%)			
Jackson	120 (14%)	107 (13%)	93 (11%)	299 (36%)			
Minneapolis	318 (378%)	301 (36%)	271 (33%)	151 (18%)			
Washington	232 (28%)	256 (31%)	265 (32%)	227 (27%)			
História patológica							
Hipertensão, n(%)	676 (81%)	665 (80%)	650 (78%)	680 (82%)	0,002		
Diabetes, n(%)	298 (36%)	288 (35%)	257 (31%)	300 (36%)	0,10		
Tabagismo, n(%)							
Atual	51 (6%)	32 (4%)	31 (4%)	42 (5%)	0,57		
Prévio	505 (61%)	463 (56%)	467 (56%)	473 (57%)	0,42		
Fibrilação atrial, n(%)	58 (7%)	26 (3%)	19 (2%)	37 (4%)	0,002		
Doença renal crônica, n(%)	188 (23%)	197 (24%)	203 (25%)	211 (26%)	0,21		
Doença arterial coronariana, n(%)	92 (11%)	70 (8%)	88 (11%)	62 (8%)	0,08		
Infarto do miocárdio, n(%)	70 (9%)	44 (6%)	56 (7%)	51 (6%)	0,19		
Exame Físico							
Altura, cm	166,2 ± 9,2	166,2 ± 8,9	165,5 ± 9,1	164,0 ± 10,0	<0,001		
IMC, kg/m^2	30,8 ± 5,8	28,9 ± 5,1	27,8 ± 4,7	27,3 ± 4,9	<0,001		
IMC >30 kg/m^2; n(%)	412 (50%)	300 (36%)	238 (29%)	207 (25%)	<0,001		

Tabela suplementar 5: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança do percentual do previsto para CVF (Visita 5 menos o maior valor da Visita 1 ou 2**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3321) (continua).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**	**Mod3**
Participantes, n	831	830	831	829	**p-tend**	**p-tend**	**p-tend**
Delta ppCVF	-18,6 ± 7,1	-7,3 ± 2,2	-0,4 ± 2,3	13,8 ± 9,9			
Frequência cardíaca, bpm	62 ± 10	61 ± 9	61 ± 10	62 ± 10	0,34		
Pressão sistólica, mmHg	130 ± 18	130 ± 17	129 ± 17	131 ± 17	0,003		
Pressão diastólica, mmHg	68 ± 10	67 ± 10	66 ± 10	66 ± 10	<0,001		
Exames Laboratoriais							
Hemoglobina, g/dL	13,4 ± 1,4	13,5 ± 1,4	13,4 ± 13	13,2 ± 1,8	0,48		
eTFG, mL/min,1,73m^2	72,5 ± 16,3	71,3 ± 16,5	70,9 ± 16,5	70,6 ± 16,7	0,98		
PCR ultrassensível, mg/L	2,5 [1,2, 5,1]	1,9 [1,0, 4,0]	1,7 [0,8, 3,6]	1,6 [0,8, 3,4]	<0,001$^{\#}$		
NT-proBNP, pg/mL	133,0 [65,0, 257,2]	106,9 [62,1, 209,2]	113,1 [59,6, 203,5]	111,0 [55,2, 210,9]	<0,001$^{\#}$		
Espirometria							
ppCVF na visita 1	102,4 ± 12,8	101,2 ± 11,7	100,0 ± 12,8	96,5 ± 17,6	<0,001		
ppCVF na visita 5	84,6 ± 13,7	94,8 ± 11,9	100,4 ± 12,8	111,4 ± 17,9	<0,001		
Mudança no VEF_1, L	-15,8 ± 9,7	-5,9 ± 6,8	0,01 ± 7,7	7,8 ± 12,2	<0,001		
Mudança no CVF, L	-1,5 ± 0,4	-1,1 ± 0,2	-0,9 ± 0,2	-0,7 ± 03	<0,001		
Mudança no VEF_1/CVF, %	-2,3 ± 4,5	-3,2 ± 4,1	-3,6 ± 3,9	-4,6 ± 4,4	<0,001		
ECOCARDIOGRAMA							
Estrutura							
Espessura média parede do VE, cm	1,00 ± 0,14	0,97 ± 0,13	0,97 ± 0,13	0,96 ± 0,12	<0,001	<0,001	0,014
Espessura relativa parede do VE, cm	0,43 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,42 ± 0,08	0,43 ± 0,07	0,001	0,05	
Massa do VE indexada, g/m^2	80,2 ± 18,8	77,2 ± 17,7	77,3 ± 18,2	75,6 ± 17,4	<0,001	0,002	0,16
Massa do VE, g	155,5 ± 43,4	145,9 ± 40,8	142,7 ± 40,0	136,4 ± 39,5	<0,001	<0,001	0,01
VDFVE indexado, mL/m^2	43,1 ± 9,8	42,9 ± 9,8	43,7 ± 10,8	43,2 ± 9,9	0,39	0,15	
Função sistólica							
Fração de ejeção do VE, %	65,4 ± 6,1	66,2 ± 5,3	66,0 ± 5,9	66,0 ± 6,1	0,002	0,02	0,18
Strain longitudinal, %	-17,9 ± 2,6	-18,4 ± 2,3	-18,3 ± 2,3	-18,1 ± 2,3	0,004	0,05	

Tabela suplementar 5: (ESTUDO 1) Características da população estudada de acordo com os quartis de mudança do percentual do previsto para CVF (Visita 5 menos o maior valor da Visita 1 ou 2**)** na coorte ARIC de 1987 a 2013 (n=3321) (conclusão).

	Quartil 1	**Quartil 2**	**Quartil 3**	**Quartil 4**	**Mod1**	**Mod2**	**Mod3**
Participantes, n	831	830	831	829	**p-tend**	**p-tend**	**p-tend**
Delta ppCVF	-18,6 ± 7,1	-7,3 ± 2,2	-0,4 ± 2,3	13,8 ± 9,9			
Volume sistólico indexado, mL/m^2	47,6 ± 13,8	47,8 ± 14,8	48,5 ± 13,6	48,2 ± 15,3	0,84	0,82	
Função diastólica							
Onda E, cm/seg	69,7 ± 19,2	66,6 ± 16,8	65,3 ± 16,5	64,2 ± 17,5	<0,001	0,001	0,11
Onda A, cm/seg	79,5 ± 20,0	79,2 ± 18,4	79,8 ± 18,3	80,0 ± 17,9	0,04	0,19	
Razão E/A	0,90 ± 0,31	0,86 ± 0,25	0,84 ± 0,24	0,82 ± 0,28	<0,001	<0,001	0,001
e' lateral, cm/s	7,3 ± 2,2	7,1 ± 1,9	7,1 ± 1,9	7,1 ± 2,1	0,88	0,04	0,06
E/e' lateral	10,3 ± 3,9	9,9 ± 3,5	9,8 ± 3,4	9,7 ± 3,5	<0,001	0,35	
Volume do AE indexado, mL/m^2	26,9 ± 9,6	25,0 ± 7,4	25,2 ± 7,9	24,8 ± 7,4	<0,001	<0,001	<0,001
Ventrículo direito e Pressão pulmonar							
PSAP estimada, mmHg	28,8 ± 5,9	27,7 ± 5,5	27,2 ± 4,8	27,1 ± 4,9	<0,001	0,002	0,65
Fração de mudança da área do VD	0,52 ± 0,08	0,53 ± 0,07	0,53 ± 0,08	0,53 ± 0,08	<0,001	<0,001	0,004

Fonte: próprio autor.

Os valores são mostrados em média ± DP, n (%) ou mediana [percentil 25 a 75].

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expirado forcado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; PCR: proteína C reativa; NT-pro-BNP: fragmento N-terminal do pro-hormônio peptídeo natriurético tipo B; VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito.

Modelo 1: idade, sexo, raça; Modelo 2: Mod1+ ppCVF na visita 5. Modelo 3: Mod2 + IMC nas visitas 1 e 5, hipertensão, log(PRC-ultrassensível), log(NT-proBNP), fibrilação atrial. As analises do Modelo 3 só foram realizadas se p<0,05 no Modelo 2.

*Valor do p para a tendência, não ajustado. #Valor do p demonstrado para a tendência após transformação logarítmica.

APÊNDICE B: Tabelas suplementares do Estudo 2

Tabela Suplementar 6: (ESTUDO 2) Características dos pacientes incluídos não-incluídos no estudo (continua).

Participantes, n	**Incluídos (111 patentes)**	**Excluídos (48 pacientes)**	**p**
Demográficas e Clínicas			
Idade, anos	57,4 ± 11,8	51,6 ± 14,2	0,01
Homens, n(%)	67 (60%)	27 (56%)	0,63
Etiologia, n(%)			0,07
Chagas	32 (29%)	20 (42%)	
Isquêmica	43 (39%)	13 (27%)	
Idiopática	23 (21%)	5 (10%)	
Outra	13 (12%)	10 (21%)	
IMC, kg/m^2	26,6 ± 4,8	25,4 ± 5,6	0,17
IMC >30 kg/m^2; n(%)	26 (23%)	10 (21%)	0,72
História patológica			
Hipertensão, n(%)	63 (57%)	19 (40%)	0,05
Diabetes, n(%)	20 (18%)	9 (19%)	0,91
Fumantes ativos, n(%)	29 (26%)	10 (21%)	0,48
Dislipidemia, n(%)	44 (40%)	14 (29%)	0,21
Classe funciona NYHA, n(%)			0,07
I	15 (13%)	12 (25%)	
II	25 (22%)	5 (10%)	
III	71 (64%)	31 (65%)	
Medicações e dispositivos			
Betabloqueadores, n(%)	100 (90%)	44 (92%)	0,75
IECA/BRA, n(%)	94 (84%)	37 (77%)	0,25
Espironolactona, n(%)	73 (66%)	38 (79%)	0,09
Digoxina, n(%)	22 (20%)	12 (25%)	0,46
Estatina, n(%)	70 (63%)	23 (48%)	0,08
Furosemida, n(%)	67 (60%)	34 (71%)	0,21
Marcapasso/CDI, n(%)	25 (22%)	11 (23%)	0,96
Força ventilatória			
PEmax, cmH_2O	84,7 ± 40,1	78,0 ± 54,9	0,78
PImax, cmH_2O	75,4 ± 35,4	71,0 ± 21,4	0,83
Ecocardiograma			
Fração de ejeção do VE, %	38,4 ± 15,0	36,3 ± 15,0	0,45
Volume do AE indexado, mL/m^2	44,7 ± 16,7	48,5 ± 22,7	0,31
PSAP estimada, mmHg	38,9 ± 12,0	40,7 ± 14,3	0,59
Teste de esforço cardiopulmonar			
Carga máxima, W	80,3 ± 30,6	73,1 ± 27,8	0,17
Frequência cardíaca pico, bpm	118 ± 26	121 ± 27	0,40
Pressão sistólica pico, mmHg	151 ± 25	143 ± 30	0,06
VO_2, pico absoluto, mL/min	966 ±401	905 ± 401	0,38
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	13,4 ± 4,6	14,2 ± 6,3	0,33
Quociente respiratório	1,23 ± 0,18	1,19 ± 0,15	0,12
VO_2 absoluto no LAV, mL/min	618 ± 281	612 ± 263	0,90

Tabela Suplementar 6: (ESTUDO 2) Características dos pacientes incluídos não-incluídos no estudo (conclusão).

Participantes, n	**Incluídos (111 patentes)**	**Excluídos (48 pacientes)**	**p**
VO_2 relativo no LAV, mL/kg/min	8,6 ± 3,5	9,6 ± 4,1	0,13
Pulso de O_2, mL/beat	8,4 ± 3,1	7,6 ± 2,8	0,14
OUES	1145 ± 465	1061 ± 477	0,30
Ve max, (L/min)	45,0 ± 16,6	43,3 ± 16,0	0,55
Ve/VCO_2 *Slope*	37,3 ± 8,1	40,7 ± 14,8	0,10
Potência Circulat,, mmHg,mL/kg/min	2165 ± 1024	2056 ± 1095	0,94
Potência Ventilatória, mmHg	4,3 ± 1,4	3,9 ± 1,5	0,08

Fonte: proprio autor.
Valores são mostrados como media ±DP ou n(%)
Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forcada; NYHA: *New York Heart Association*; IECA: inibidor da enzima conversora de; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VO_2: consumo de oxigênio; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio (*Oxygen uptake efficiency slope*); Ve: ventilação minuto; Ve/VCO_2 *slope*: Ve/produção de dióxido de carbono; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.

Tabela Suplementar 7: (ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), de acordo com tercis da VEF_1/CVF específicos por sexo (continua).

	Tercil 1	**Tercil 2**	**Tercil 3**	**p-tend**
Participantes, n	40	36	35	
VEF_1/CVF	66 ± 7	76 ± 2	85 ± 5	
Limites feminino	49-72	73-79	80-100	
Limites masculino	49-73	74-79	80-98	
Demográficas e Clínicas				
Idade, anos	59,2 ± 11,0	55,7 ± 9,5	56,9 ± 14,6	0,39
Homens, n(%)	25 (62%)	21 (58%)	21 (60%)	-
Etiologia, n(%)				0,67
Chagas	13 (32%)	11 (31%)	8 (23%)	
Isquêmica	14 (35%)	13 (36%)	16 (46%)	
Idiopática	7 (17%)	10 (28%)	6 (17%)	
Outra	6 (15%)	2 (6%)	5 (14%)	
IMC, kg/m^2	24,7 ± 4,0	27,8 ± 4,1	27,7 ± 5,8	0,006*
IMC >30 kg/m^2; n(%)	5 (12%)	10 (28%)	11 (31%)	0,05
História patológica				
Hipertensão, n(%)	19 (47%)	24 (67%)	20 (57%)	0,37
Diabetes, n(%)	5 (12%)	7 (19%)	8 (23%)	0,24
Fumantes ativos, n(%)	13 (32%)	11 (31%)	5 (14%)	0,08
Dislipidemia, n(%)	12 (30%)	15 (42%)	17 (49%)	0,10
Classe funciona NYHA, n(%)				0,40
I	7 (17%)	4 (11%)	4 (11%)	
II	11 (27%)	5 (14%)	9 (26%)	
III	22 (55%)	27 (75%)	22 (63%)	
Medicações e dispositivos				
Betabloqueadores, n(%)	37 (92%)	34 (94%)	29 (83%)	0,18
IECA/BRA, n(%)	32 (80%)	33 (92%)	29 (83%)	0,70
Espironolactona, n(%)	30 (75%)	24 (67%)	19 (54%)	0,06
Digoxina, n(%)	8 (20%)	8 (22%)	6 (17%)	0,77
Estatina, n(%)	20 (50%)	25 (69%)	25 (71%)	0,05
Furosemida, n(%)	26 (65%)	23 (64%)	18 (51%)	0,24
Marcapasso/CDI, n(%)	13 (32%)	7 (19%)	5 (14%)	0,06
Função pulmonar	1,93 ± 0,56	2,50 ± 0,70	2,42 ± 0,80	0,003*
VEF_1, L	3,0 ± 0,7	3,3 ± 0,9	2,9 ± 1,0	0,73
CVF, L	78 ± 15	87 ± 17	76 ± 19	0,78
PEmax, cmH_2O	77,5 ± 39,9	90,1 ± 41,5	86,4 ± 39,3	0,39
PImax, cmH_2O	70,4 ± 31,5	84,0 ± 38,8	72,6 ± 35,8	0,73
Ecocardiograma				
Fração de ejeção do VE, %	38,6 ± 16,9	34,9 ± 11,1	41,4 ± 15,5	0,46
Volume do AE indexado, mL/m^2	44,5 ± 17,8	48,4 ± 17,6	41,2 ± 13,8	0,50
PSAP estimada, mmHg	39,4 ± 14,0	40,8 ± 10,1	36,3 ± 10,2	0,50
Teste de esforço cardiopulmonar				
Carga máxima, W	80,9 ± 32,5	79,1 ± 31,1	80,7 ± 28,6	0,97
Frequência cardíaca pico, bpm	122 ± 28	120 ± 30	111 ± 17	0,07
Pressão sistólica pico, mmHg	150 ± 26	153 ± 25	152 ± 26	0,69

Tabela Suplementar 7: (ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), de acordo com tercis da VEF_1/CVF específicos por sexo (conclusão).

	Tercil 1	**Tercil 2**	**Tercil 3**	
Participantes, n	40	36	35	**p-tend**
VEF_1/CVF	66 ± 7	76 ± 2	85 ± 5	
Limites feminino	49-72	73-79	80-100	
Limites masculino	49-73	74-79	80-98	
VO_2, pico absoluto, mL/min	954 ±413	923 ± 357	1020 ± 435	0,50
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	14,1 ± 5,2	12,6 ± 4,2	13,3 ± 4,3	0,44
Quociente respiratório	1,22 ± 0,15	1,27 ± 0,20	1,21 ± 0,18	0,78
VO_2 absoluto no LAV, mL/min	646 ± 286	584 ± 260	622 ± 299	0,70
VO_2 relativo no LAV, mL/kg/min	9,7 ± 3,9	7,9 ± 3,1	8,1 ± 3,3	0,05
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	8,1 ± 3,1	8,0 ± 2,7	9,1 ± 3,4	0,18
OUES	1114 ± 460	1084 ± 463	1244 ± 470	0,24
Ve max, (L/min)	46,2 ± 16,4	43,9 ± 17,5	44,7 ± 16,1	0,68
Reserva ventilatória, %	38,2 ± 21,2	54,8 ± 15,7	52,2 ± 14,1	<0,001*
Ve/VCO_2 *Slope*	37,3 ± 8,1	38,7 ± 11,9	36,4 ± 6,6	0,72
Potência Circulat, mmHg.mL/kg/min	2165 ±1024	1963 ± 794	2070 ± 895	0,63
Potência Ventilatória, mmHg	4,3 ± 1,4	4,2 ± 1,3	4,4 ± 1,4	0,76

Fonte: proprio autor.
Valores são mostrados como media ±DP ou n(%)
Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forcada; NYHA: *New York Heart Association*; IECA: inibidor da enzima conversora de; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VO_2: consumo de oxigênio; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio (*Oxygen uptake efficiency slope*); Ve: ventilação minuto; Ve/VCO_2 *slope*: Ve/produção de dióxido de carbono; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.
*Ajustando para idade e sexo, a associação com IMC with BMI (p=0,008), VEF_1 (p<0,001) e reserva ventilatória (p=0,001) persistiram, enquanto que para ppCVF a associação não se manteve (p=0,66).

Tabela Suplementar 8: (ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), de acordo com tercis do percentual do previsto para CVF específicos por sexo (continua).

	Tercil 1	**Tercil 2**	**Tercil 3**	**p-tend.**
Participantes, n	37	37	37	
ppCVF	63 ± 12	80 ± 5	98 ± 10	
Limites feminino	33-74	75-87	88-127	
Limites masculino	39-72	73-87	88-124	
Demográficas e Clínicas				
Idade, anos	58,3 ± 13,6	58,9 ± 11,3	54,9 ± 10,2	0,22
Homens, n(%)	23 (62%)	22 (59%)	22 (59,0%)	-
Etiologia, n(%)				0,85
Chagas	11 (30%)	10 (27%)	11 (30%)	
Isquêmica	13 (35%)	16 (43%)	14 (38%)	
Idiopática	8 (22%)	7 (19%)	8 (22%)	
Outra	5 (13%)	4 (11%)	4 (11%)	
IMC, kg/m^2	26,1 ± 4,5	26,9 ± 5,4	26,9 ± 4,8	0,51
IMC >30 kg/m^2; n(%)	9 (24%)	9 (24%)	8 (22%)	0,79
História patológica				
Hipertensão, n(%)	18 (49%)	21 (57%)	24 (65%)	0,16
Diabetes, n(%)	6 (16%)	5 (13%)	9 (24%)	0,37
Fumantes ativos, n(%)	9 (24%)	10 (27%)	10 (27%)	0,79
Dislipidemia, n(%)	13 (35%)	16 (43%)	15 (40%)	0,64
Classe funciona NYHA, n(%)				0,31
I	6 (16%)	3 (8%)	6 (16%)	
II	7 (19%)	6 (16%)	12 (32%)	
III	24 (65%)	28 (76%)	19 (51%)	
Medicações e dispositivos				
Betabloqueadores, n(%)	37 (100%)	32 (86%)	31 (84%)	0,019
IECA/BRA, n(%)	32 (86%)	29 (78%)	33 (89%)	0,75
Espironolactona, n(%)	27 (73%)	26 (70%)	20 (54%)	0,09
Digoxina, n(%)	10 (27%)	7 (19%)	5 (13%)	0,15
Estatina, n(%)	21 (57%)	22 (59%)	27 (73%)	0,15
Furosemida, n(%)	27 (73%)	24 (65%)	16 (43%)	0,01
Marcapasso/CDI, n(%)	9 (24%)	10 (27%)	6 (16%)	0,41
Função Pulmonar				
VEF_1, L	1,83 ± 0,64	2,23 ± 0,59	2,74 ± 0,67	<0,001*
VEF_1/CVF	77 ± 12	73 ± 8	75 ± 8	0,49
PEmax, cmH_2O	80 ± 37	89 ± 47	86 ± 38	0,57
PImax, cmH_2O	63 ± 27	75 ± 39	87 ± 36	0,002*
Ecocardiograma				
Fração de ejeção do VE, %	34,4 ± 15,6	38,0 ± 13,9	43,2 ± 14,6	0,012*
Volume do AE indexado, mL/m^2	49,2 ± 16,2	44,8 ± 18,1	39,1 ± 14,0	0,017
PSAP estimada, mmHg	39,4 ± 14,9	40,1 ± 9,4	35,7 ± 8,6	0,51
Teste de esforço cardiopulmonar				
Carga máxima, W	72,0 ± 28,4	79,0 ± 31,4	89,7 ± 30,1	0,012*
Frequência cardíaca pico, bpm	115 ± 27	114 ± 26	124 ± 23	0,11
Pressão sistólica pico, mmHg	150 ± 28	150 ± 26	154 ± 22	0,48
VO_2, pico absoluto, mL/min	900 ± 354	944 ± 424	1053 ± 415	0,10

Tabela Suplementar 8: (ESTUDO 2) Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos (n=111), de acordo com tercis do percentual do previsto para CVF específicos por sexo (conclusão).

	Tercil 1	**Tercil 2**	**Tercil 3**	
Participantes, n	37	37	37	**p-tend.**
ppCVF	63 ± 12	80 ± 5	98 ± 10	
Limites feminino	33-74	75-87	88-127	
Limites masculino	39-72	73-87	88-124	
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	12,8 ± 5,3	12,7 ± 4,0	14,6 ± 4,4	0,09
Quociente respiratório	1,20 ± 0,19	1,25 ± 0,18	1,24 ± 0,17	0,32
VO_2 absoluto no LAV, mL/min	584 ± 243	608 ± 303	660 ± 292	0,26
VO_2 relativo no LAV, mL/kg/min	8,4 ± 3,6	8,3 ± 3,4	9,2 ± 3,7	0,32
VO_2 pico relativo, mL/kg/min	8,0 ± 2,9	8,4 ± 3,2	8,7 ± 3,1	0,29
OUES	1113 ± 388	1121 ± 482	1202 ± 523	0,41
Ve max, (L/min)	41,9 ± 14,5	45,6 ± 18,2	47,5 ± 16,7	0,15
Reserva ventilatória, %	39,1 ± 22,6	48,8 ± 16,0	56,1 ± 13,1	<0,001*
Ve/VCO_2 *Slope*	38,3 ± 7,2	37,6 ± 7,4	36,5 ± 12,0	0,38
Potência Circulat, mmHg,mL/kg/min	1996 ± 1085	1945 ± 818	2266 ± 787	0,20
Potência Ventilatória, mmHg	4,1 ± 1,3	4,2 ± 1,3	4,6 ± 1,5	0,13

Fonte: proprio autor.

Valores são mostrados em média ±DP ou n(%)

Legenda: IMC: índice de massa corporal; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forcada; NYHA: *New York Heart Association*; IECA: inibidor da enzima conversora de; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; VEF_1: volume expiratório final em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VO_2: consumo de oxigênio; OUES: curva de eficiência do consumo de oxigênio (*Oxygen uptake efficiency slope*); Ve: ventilação minuto; Ve/VCO_2 *slope*: Ve/produção de dióxido de carbono; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.

* Ajustando para idade e sexo, a associação com FEV1 (p<0,001), PImax (p=0,001); FEVE (p=0,02); Carga máxima (p=0,003) e reserva ventilatória (p<0,001) persistiram.

ANEXOS

ANEXO A: Manuscrito submetido referente ao Estudo 1

ANEXO B: Qualis e normas de publicação do Periódico – Estudo 1

Journal of the American College of Cardiology – Heart Failure (JACC HF)

Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
2213-1779	JACC: HEART FAILURE	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS I	A1
2213-1779	JACC: HEART FAILURE	MEDICINA I	A1
2213-1779	JACC: HEART FAILURE	MEDICINA II	A1

Início Anterior 1 Próxima Fim

1 a 3 de 3 registro(s)

Instructions For Authors

JACC: Heart Failure publishes peer-reviewed articles on all aspects of heart failure, including original clinical studies, experimental investigations with clear clinical relevance, and state-of-the-art papers. Case reports will not be considered for publication. The journalwill be predominantly focused on human heart failure, including heart failure clinical trials (Phases I to IV); heart failure registries (including methodology and design papers); and personalized medicine (including the areas of pharmacogenetics, biomarkers, and metabolomics). We also believe that interdisciplinary relationships with neuroscience, pulmonary medicine, nephrology, electrophysiology, and surgery as they relate to heart failure will be of particular interest.

We request that all manuscripts be submitted online at https://www.jaccsubmit-heartfailure.org.

Manuscript submissions should conform to the guidelines set forth in the ''Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals,'' available from http://www.icmje.org/recommendations and most recently updated in December 2016.

English language help service: Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission).

Please contact authorsupport@elsevier.com for further information.

AUTHOR ENQUIRIES

For enquiries relating to the submission of articles or to articles currently being reviewed, please contact the Journal's editorial office at jacchf@acc.org. For information on articles that have been accepted for publication, please visit Elsevier's AuthorsHome at https://www.elsevier.com/authors/journal-authors. Elsevier's Authors Home also provides the facility to track accepted articles and set up e-mail alerts to informyou ofwhen an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions, and more. Authors can order copies of the issue in which their article appears at a discounted rate; please contact Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043.Tel: 1-800-654-2452, E-mail: journalscustomerservice-usa@elsevier.com.

EXCLUSIVE SUBMISSION/PUBLICATION POLICY

Manuscripts are considered for review only under the conditions that they are not under consideration elsewhere and that the data presented have not appeared on the Internet or have not been previously published (including symposia, proceedings, transactions, books, articles published by invitation, and preliminary publications of any kind, excepting abstracts that do not exceed 400 words). On acceptance, transfer of copyright to the American College of Cardiology Foundation will be required. Elsevier will maintain copyright records for the College. Sharing of data from manuscripts that are under review or accepted but not yet published is expressly forbidden, unless permission is received from the JACC Journals Editorial Office. We ask that authors disclose this information during the submission process.

JACC Journals does not consider the posting of manuscripts to a preprint server a prior publication, if they have not undergone peer review and provided that the following conditions are met: 1) when submitting a manuscript to a JACC journal, authors must acknowledge preprint server deposition and provide all associated accession numbers or DOIs; 2) versions of amanuscript that have been altered as a result of our peer review process may not be deposited; 3) the preprint version cannot have been indexed in MEDLINE or PubMed; and 4) upon publication in a JACC journal, authors are responsible forupdating the archivedpreprintwithaDOI andlink to the published version of the article. Should the paper be accepted and published in a JACC journal, that JACC journal DOI should be considered to be the one representing this published work in all credits, citation, and attribution.

SUBMISSION DECLARATION AND VERIFICATION

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see Multiple, redundant or concurrent publication for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or inany other language, including electronically without thewritten consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

OPEN ACCESS

This journal offers authors a choice in publishing their research:

OPEN ACCESS

_ Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.

_ An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

SUBSCRIPTION

_ Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our https://www.elsevier.com/about/open-science/science-and-society/access universal access programs.

_ No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards. For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following http://www.elsevier.com/openaccesslicenses Creative Commons user licenses.

OPEN ACCESS FEE

The open access fee for this journal is $3000, excluding taxes. Learn more about http://www.elsevier.com/openaccesspricing Elsevier's pricing policy.

FUNDING BODY AGREEMENTS AND POLICIES

CC BY for funded authors only. Elsevier has established a number of agreementswithfunding bodieswhich allowauthors to complywiththeir funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of http://www.elsevier.com/about/open-science/open-access/agreements existing agreements are available online. After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

CC_BY-NC-ND

CC BY-NC-ND license. For non-commercial purposes, let's others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

PERMISSIONS

No part of materials published in JACC: Heart Failure may be reproduced without written permission of the publisher. Some materials qualify for gratis usage. See STM Guidelines for details: http://www.stm-assoc.org/documents. Permission may be sought directly from Elsevier's Global Rights Department. Phone: (215) 239-3804 or44-1865-843-830.Fax: 44-1865-853-333.Requestsmay also be completed online via the Elsevier home page (https://www.elsevier.com/authors/permission-request-form).

RELATIONSHIP WITH INDUSTRY POLICY

The Editors require authors to disclose any relationship with industry and financial associations fromwithinthepast 2 years thatmightpose a conflict of interest in connection with the submitted article in both the cover letter and on the title page. All sources of funding for thework should be acknowledged on the title page, as should all institutional affiliations of the authors (including corporate appointments). Other associations, such as consultancies, stock ownership, or other equity interests or patent-licensing arrangements, should be disclosed to the Editors in the cover letter at the time of submission. If no relationship with industry exists, please state this in the cover letter and on the title page. Relationship with industry guidelines apply to authors of all the following: Original Research Papers, State-of-the-Art Papers, Expedited Reviews, Letters to the Editor, and Editorial Comments.

ALL FORMSARENOWSIGNEDANDSUBMITTEDELECTRONICALLY.Once amanuscript is accepted, the authors will be sent links to complete electronic

Copyright Transfer and Relationship with Industry forms. Only the corresponding
author may electronically sign the copyright form; however, ALL AUTHORS ARE REQUIRED TO ELECTRONICALLY SIGN A RELATIONSHIP
WITH INDUSTRY FORM. Once completed, a PDF version of the form is emailed
to the author. Authors can access and confirm receipt of forms by logging into their account online. Each author will be alerted if his or her form has not been completed by the deadline.
Only authors appearing on the final title page will be sent a form. YOU CANNOTADDAUTHORSAFTERACCEPTANCEORONPROOFS. After a paper
is sent to the publisher, the links to the electronic forms will no longer be active. In this case, authors will be sent links to download hard copy forms that they may e-mail or fax to the JACC: Heart Failure office.

ETHICS

Manuscript submissions should conform to the guidelines set forth in the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)," available online at http://www.icmje.org/recommendations and most recently updated in December 2019.
Studies should be in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and the U.S. Food and Drug Administration guidelines.Human studiesmust be performedwith the subjects' written informed consent. Authorsmust provide the details of this procedure and indicate that the institutional committee on human research has approved the study protocol. If radiation is used in a research procedure, the radiation exposure must be specified in the Methods.
Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent,which should be documented inyourpaper. Patients have a right to privacy. Therefore, identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes, and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian, next of kin, or other legally authorized representative). If consent is subject to conditions, the editorial office must be informed.
Written consents must be provided to the editorial office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission. Animal investigation must conform to the "Position of the American Heart Association on Research Animal Use," adopted by the AHA on November 11, 1984. If equivalent guidelines are used, they should be indicated. The AHA position includes: 1) animal care and use by qualified individuals, supervised by veterinarians, and all facilities and transportation must comply with current legal requirements and guidelines; 2) research involving animals should be done only when alternative methods to yield needed information are not possible; 3) anesthesia must be used in all surgical interventions, all unnecessary suffering should be avoided and research must be terminated if unnecessary pain or fear results; and 4) animal facilities must meet the standards of the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC).
The JACC Journals have an ethics committee comprised of 7 members, which oversees quality control andwill look into the issues of concern, if any.

AUTHORSHIP/COVER LETTER

Each author must have contributed significantly to the submitted work. If there are more than 4 authors, the contribution of each must be substantiated in the cover letter. If authorship is attributed to a group (either solely or inaddition to 1 ormore individual authors), allmembers of the group mustmeet the full criteria and requirements for authorship. To save space, if groupmembers have been listed in JACC:Heart Failure, the article should be referenced rather than reprinting the list. The Editors consider authorship to include all of the following: 1) conception and design or analysis and interpretation
of data, or both; 2) drafting of themanuscript or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the manuscript submitted (Participation solely in the collection of data does not justify authorship but may be appropriately acknowledged in the Acknowledgment section); and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved (http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-ofauthors-and-contributors.html).
Manuscripts must be submitted with a cover letter stating that: 1) the paper is not under consideration elsewhere; 2) none of the paper's contents have been previously published; 3) all authors have read and approved the manuscript; and 4) the full disclosure of any relationship with industry (see "Relationship with Industry Policy"). Exceptions must be explained.
The corresponding author should be specified in the cover letter. All editorial communications will be sent to this author. The corresponding author will be our contact for submission queries. A short paragraph telling the editorswhy the authors think their papermerits publication prioritymay be included in the cover letter. Potential reviewers may be suggested in the cover letter, as well as reviewers to avoid.

GENERAL GUIDELINES FOR SUBMISSION OF ORIGINAL RESEARCH PAPERS

Original research papers should present original research conducted by the investigators that resulted in reportable findings. Such papers should contribute new information that is important to the field of study. Original research papers should include an introduction, hypothesis and purpose, methods, results, discussion, and implications for clinical practice. Because of the printed page limitations, the Editors require that manuscripts not exceed 4,500 words (the word count begins at the Introduction of the text and includes references and figure legends). Note that if you are asked to revise your paper, an alternate word limit may be specified by the Editors. Illustrations and tables should be limited to those necessary to highlight key data. Please provide sex-specific data, when appropriate, in describing outcomes
of epidemiologic analyses or clinical trials, or specifically state that no sex-based differences were present. For original research dealing with genetic associations, authors should refer to the following article: Ginsburg GS, Shah SH, McCarthy JJ. Taking cardiovascular genetic association studies to the next level. J Am Coll Cardiol 2007;50:930–2.
Ethical Approval (required): Please denote that your study received the proper ethical oversight in both your cover letter and your Methods section. Formanuscripts reporting data on human subjects, note institutional review board/ethics committee approval (or formal review and exemption), including the specific name of the board or committee. For studies involving animal experiments, note that the study complied with all institutional and national requirements for the care and use of laboratory animals and, if applicable, received animal care and use committee approval. State the animal-handling protocol in your Methods.
Diversity information (required for multicenter clinical trials design and results papers): The authors must explain the diversity of the study's leadership (principal investigators, committees, core labs, etc.) and author list in the Methods section of the manuscript. If there is a lack of diversity, an explanation of this must be stated in the Limitations section of the manuscript.
The manuscript should be arranged as follows: 1) title page, including authordisclosures andacknowledgments (ifapplicable) anda titleofnomore than 15 words; 2) structured abstract and key words; 3) abbreviations list; 4) text; 5) Clinical Perspectives: Competencies in Medical Knowledge and Translational Outlook; 6) references; 7) figure titles and legends; and 8) tables.
Page numbering should begin with the title page.

OTHER PAPER CATEGORIES

The following information should be noted for these paper types:
STATE-OF-THE-ART PAPERS. State-of-the-Art review papers should focus on a specific topic and revieworiginal research on that topic. Authors should summarize the state of current research on a topic, provide analysis and comparison, identify gaps and inconsistencies, and suggest future steps to solve identified problems. The Editors will consider both invited and uninvited review articles. Manuscripts should be no more than 5,000 words and require an unstructured abstract of nomore than 250 words (the word count begins at the Introduction of the text and includes references and figure legends). Authors should detail in their cover letters how their submission differs from existing reviews on the subject.
NEWFEATURE. In addition to the unstructured abstract for the State ofthe-Art Review, please provide a list of 3-4 brief bullet points
(85 characters, 15 words or fewer per bullet) that highlight the main messages of the review. The first bullet should provide the translational/clinical context or background that establishes the relevance or need for this review. The second bullet should speak to the main message and focus of the review, including any recommendations made by the authors. The final bullet should summarize where the field needs to move forward from this point.
Example
_ Cardiovascular aging is a biological phenomenon, leading to a progressive decline in function and structure.
_ Calorie restriction and adjusted diurnal rhythm of feeding are powerful interventions for the prevention of cardiovascular disease.
_ Lowered intake of protein and nutritional modulation of the gut microbiome can have additional cardioprotective roles.
_ Regular exercise, stress-reduction programs, and calorie-restriction mimetic medications can potentiate the effects of a healthy diet.
CENTRAL ILLUSTRATION. All Original Research Papers and State-of-the-Art Reviewsmust develop 1 Central Illustration,which summarizes themain point of the manuscript or at least a major section of the manuscript. If one of the Figures already provided in your manuscript is a key figure summarizing the major findings, you may designate that figure as the Central Illustration in the legend. The figure may incorporate multiple panels including key figures or graphics, or short text lists summarizing key points or variables. The purpose of these illustrations is to provide a snapshot of your paper in a single visual, conceptual manner. This illustration must be accompanied by a legend (title and caption).The title should be nomore than 10words.TheCentral Illustration must be an original image and, for copyright reasons, cannot be adapted or reprinted from another source.
EXPEDITED PUBLICATIONS. Manuscripts in this category should report important original findings of high-potential clinical impact or research significance.
Authors must apply for expedited publication consideration in their cover letter at the time of submission. The Editors commit to a decision regarding suitability for expedited publication processingwithin 5 days, and will make an effort to provide an initial decision within 14 days. Those manuscripts not deemed appropriate for the expedited publication trackwill

be eligible for consideration according to the standardreviewprocess.Online publicationwill occur within 10 days of receiving the approved galley prints.
EDITORIAL COMMENTS. The editors invite all Editorial Comments published in the Journal. Editorial Comments should have no more than 1,500 words, 5 references, and 1 figure/table.
LETTERS TO THE EDITOR. A limited number of letters will be published. Letters to the Editor should have nomore than 500 words, 5 references, 1 figure/ table, and nomore than 5 authors. They should focus on a specific article that has
appeared in JACC: Heart Failure. Letters must be submitted within 3 months of the print issue date of the article. No original datamay be included. Type letters double-spaced and include the cited article as a reference. Provide a title page that includes authors'namesandinstitutional affiliationsanda complete address for correspondence. These can be submitted online at https://www.jaccsubmitheartfailure.
org. Replies will generally be solicited by the Editors.
MANUSCRIPT CONTENT
TITLE PAGE
Include the title (nomore than 15words, hyphenated words count as a single word and single terms [e.g., de novo, in vivo, etc.] count as a single word), authors' names (including full first name and middle initial and degrees), total word count, and a brief title of no more than 45 characters. List the
Updated May 2021
departments and institutions with which the authors are affiliated, and indicate the specific affiliations if the work is generated frommore than one institution (use the footnote symbols given under "Tables"). Also provide information on grants, contracts, and other forms of financial support, and list the cities and states of all foundations, funds, and institutions involvedin the work. Include any relationship with industry (see "Relationship with Industry Policy"). If there are no relationships with industry, this should be stated.Under the heading, "Address for correspondence," give the full name and complete postal address of the author to whom communications, printer's proofs, and reprint requests should be sent. Also provide telephone and fax numbers and an e-mail address.
STRUCTURED ABSTRACT
Provide a structured abstract of nomore than 250words,presenting essential data in 5 paragraphs introduced by separate headings in the following order: Objectives, Background, Methods, Results, and Conclusions. Use complete sentences. All data in the abstract must also appear in the manuscript text or tables.For general information on preparing structured abstracts, seeHaynes RB,MulrowCD,Huth EJ,AltmanDG,GardnerMJ.More informative abstracts revisited. Ann Intern Med 1990;113:69–76. A nonstructured abstract is appropriate for review articles.
TEXT
The text should be structured as Introduction, Methods, Results, and Discussion.
Use headings and subheadings in the Methods, Results, and, particularly,Discussion sections. Every reference,figure, and table should be cited in the text in numerical order according to order of mention.
To save space in the Journal, up to 10 abbreviations of common terms (e.g., ECG, PTCA, CABG) or acronyms (GUSTO, SOLVD, TIMI) may be used throughout themanuscript.Ona separatepage following the abstract, list the selected abbreviations and their definitions (e.g., TEE . transesophageal echocardiography). The Editors will determine which lesser known terms should not be abbreviated. Consult ''Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals'' available from http://www.icmje.org/recommendations and most recently updated in December 2016, for appropriate use of units of measure.
STATISTICS
All publishablemanuscripts will be reviewed for appropriateness and accuracy of statisticalmethodsandstatistical interpretationof results.Wesubscribetothe statistics section of the "Recommendations for the Conduct,Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" available from http://www.icmje.org/recommendations and most recently updated in December 2016. In the Methods section, provide a subsection detailing the statistical methods, including specificmethods usedtosummarize thedata,methodsused for hypothesis testing (if any), and the level of significance used for hypothesis testing.When usingmore sophisticated statisticalmethods (beyond t tests, chisquare,
simple linear regression), specify the statistical package, version number, and nondefault options used. For more information on statistical review, see Glantz SA. It is all in the numbers. J AmColl Cardiol 1993;21:835–7.
ACKNOWLEDGMENTS
Acknowledgments or appendices must contain 100 words or less. Anything exceeding this limit will appear in the online version only. Letters of permission from all individuals listed in the acknowledgments are the responsibility
of the corresponding author.
CLINICAL PERSPECTIVES
The authors of original research papers should outline the clinical relevance and translational outlook recommendations for their manuscripts. These should be listed in the manuscript after the Text and before the Acknowledgments
and References. The perspectives describe the implications of the study for current practice. The translational outlook places the work in a futuristic context,emphasizing directions for additional research, or clinical utility of the work. These should be no longer than 1 paragraph (i.e. 3 to 4 sentences). Authors are asked to consider the clinical implications of their paper and identify areas of clinical relevance that could be used by clinician readers as professional caregivers.
This applies not only to physicians in training, but to the sustained commitment to education and continuous improvement across the span of their professional careers.
TRANSLATIONAL OUTLOOK
Translating biomedical research from the laboratory bench, clinical trials or global observations to the care of individual patients can expedite discovery of new diagnostic tools and treatments through multidisciplinary collaboration. Effective translational medicine facilitates implementation of
evolving strategies for prevention and treatment of disease in the community. The Institute of Medicine identified 2 areas needing improvement:
testing basic research findings in properly designed clinical trials and, once the safety and efficacy of an intervention has been confirmed, more efficiently promulgating its adoption into standard practice (Sung NS, Crowley
WF, Genel M. The meaning of translational research and why it matters. JAMA 2008;299:3140–8).
The National Institutes of Health (NIH) has recognized the importance of translational biomedical research, emphasizing multifunctional collaborations between researchers and clinicians to leverage new technology and accelerate the delivery of new therapies to patients (http://www.ncats.nih.
gov/about/about.html).
Authors are asked to place their work in the context of the scientific continuum, by identifying impediments and challenges requiring further
investigation and anticipating next steps and directions for future research.
REFERENCES
Identify references in the text by Arabic numerals in parentheses on the line. The reference list should be typed double-spaced on pages separate fromthe text; referencesmust be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text.
Do not cite personal communications, manuscripts in preparation, or other unpublished data in the references; these may be cited in the text in parentheses. Do not cite abstracts that are older than 2 years. Identify abstracts by the abbreviation ''abstr'' in parentheses. If letters to the editor are cited, identify them with the word ''letter'' in parentheses.
Use IndexMedicus (National Library ofMedicine) abbreviations for journal titles. It is important to note that when citing an article fromthe JACC: Heart Failure, the correct citation format is J Am Coll Cardiol HF.
Periodical
List all authors if 6 or fewer, otherwise list the first 3 and add et al.; do not use periods after the authors' initials. Please do provide inclusive page numbers as in example below.
5. Glantz SA. It is all in the numbers. J AmColl Cardiol 1993; 21:835–7.
DOI-based citation for an article in press
If the ahead-of-print date is known, provide as in example below.
16. Winchester D, Wen X, Xie L, et al. Evidence for pre-procedural statin therapy: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010 Sept 18 [E-pub ahead of print], https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.028.
If the ahead-of-print date is unknown, omit as in example below.
16. Winchester D, Wen X, Xie L, et al. Evidence for pre-procedural statin therapy: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010 [E-pub ahead of print], https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.
Updated May 2021
Chapter in book
Provide authors, chapter title, editor(s), book title, publisher location, publisher name, year, and inclusive page numbers.
27. Meidell RS, Gerard RD, Sambrook JF. Molecular biology of thrombolytic agents. In: Roberts R, editor.Molecular Basis of Cardiology. Cambridge,MA: Blackwell Scientific Publications, 1993:295–324.
Book (personal author or authors)
Provide a specific (not inclusive) page number.
23. Cohn PF. Silent Myocardial Ischemia and Infarction. 3rd edition. New York, NY: Marcel Dekker, 1993:33.
Online media
Provide specific URL address and date information was accessed.
10. Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.
Material presented at a meeting but not published
Provide authors, presentation title, full meeting title, meeting dates, and meeting location.
20.Eisenberg J.Market forces and physicianworkforce reform:why theymay not work. Paper presented at: Annual Meeting of the Association of Medical Colleges; October 28, 1995;Washington, DC.
FIGURE LEGENDS
Figure legends should be typed double-spaced on pages separate from the text; figure numbers must correspond with the order in which they are mentioned in the text.
ALL FIGURES MUST HAVE A TITLE AND CAPTION
The title should be short and followed by a 2 to 3 sentence caption. For example, Figure 1: Title - Caption, etc.
All abbreviations used in the figure should be identified either after their first mention in the legend or in alphabetical order at the end of each legend. All symbols used (arrows, circles, etc.) must be explained.
If previously published figures are used, written permission from the original publisher is required. See STMGuidelines for details: http://www.stmassoc.
org/copyright-legal-affairs/permissions/permissions-guidelines/. Cite the source of the figure in the legend.
FIGURES
Figures and graphs submitted in electronic format should be provided in EPS or TIF format. Graphics software such as Photoshop and Illustrator, NOT presentation software such as PowerPoint, CorelDraw, or Harvard Graphics, should be used to create the art. Color images must be at least 300 DPI. Gray scale images should be at least 300 DPI. Line art (black and white or color) and combinations of gray scale images and line art should be at least 1200 DPI. Lettering should be of sufficient size to be legible after reduction for publication. The optimal size is 12 points. Symbols should be of a similar size. Figures should be no smaller than 13 cm _

18 cm (5 in _ 7 in).
Please do not reduce figures to fit publication layout. If the manuscript is accepted for publication, the publisher will re-size the figures accordingly.
THERE IS NO FEE FOR THE PUBLICATION OF COLOR FIGURES.
Our editors encourage authors to submit figures in color, as we feel it improves the clarity and visual impact of the images. If your original submission contains any line art or black and white figures that you would like to change to color, please e-mail all color figures to the JACC: Heart Failure editorial office during the revision process. Be sure to include correspondence, with the manuscript number, explaining the change.
Decimals, lines, and other detailsmust be strong enough for reproduction. Use only black andwhite—not gray—in charts and graphs. Place cropmarks on photomicrographs toshowonly the essentialfield.Designate special features with arrows. All symbols, arrows, and lettering on half-tone illustrations must contrast with the background.
TABLES
A maximum of 5 tables will be permitted in print; however, additional tables can be submitted for an online-only supplement. Tables should be typed double-spaced on separate sheets, with the table number and title centered above the table and explanatory notes below the table.
Use arabic numbers. Table numbers must correspond with the order cited in the text. Information in the tables is not included in the manuscript word count.
ALL TABLES MUST HAVE A TITLE
Abbreviations should be listed in a footnote under the table in alphabetical order. Footnote symbols should appear in the following order: *, y, z, x, k, {, #, **, yy, etc.
Tables shouldbe self-explanatory, and the datapresented inthemshouldnot be duplicated in the text or figures. If previously published tables are used, written permission from the original publisher and author is required. Cite the source of the table in the footnote.
JACC JOURNALS PUBLICATION INTEGRITY GUIDELINES
JACC Journals have adopted integrity guidelines to help authors uphold the ethics, values, and principles of the publication process at the highest standards. The guidelines below include best practices and are consistent with those implemented by other journals and scientific publishers.
Plagiarism
The Office of Research Integrity (ORI) defines plagiarism as “theft or misappropriation
of intellectual property and the substantial unattributed textual copying of another’swork.”Manuscriptswhere unacknowledged copying of others’ ideas, language and/or resultswill not be published in JACC Journals and, depending on level of egregiousness, will be reported to ORI and/or other agencies. Therefore, authors should ensure that appropriate attribution and citation is providedwhen discussing, paraphrasing, or summarizing the work of others. Included is the use of one’s own text from previous publications (exclusive of materials and methods), where appropriate attribution and citation is necessary. Reuse of one’s own or others’ previously published data,whether it be publishing the same paper inmultiple journals or adding incremental new data to a previous publication without providing appropriate references, will be considered a duplicate publication.
Should JACC Journals discover acts of plagiarism pre-publication, the publication process will be halted until the matter is resolved. Should JACC Journals discover acts of plagiarism post-publication, an investigation to determine the extent and context of the plagiarism will be conducted. JACC Journals reserve the right to correct or retract any publication based on the findings of said investigations.
Due credit for unpublished and published work
Authorsmust discuss, properly cite, and provide appropriate permissions for any unpublished work included in submitted manuscripts. Any data, intellectual contribution, and/or technical development, including unpublished data from databases, must be acknowledged and appropriately cited.
Updated May 2021
Authors must include written assurance that they are complying with the data-licensing agreements of the original source documents when using licensed data. If an author is reusing or modifying previously published or copyrighted figures, documented permission from the previous publisher or copyright holder is required.
Duplicate publication
Material submitted to a JACC Journal must be original. Submitted material cannot have been previously published and cannot be simultaneously submitted elsewhere (exclusive of meeting abstracts). Related manuscripts under consideration or in press elsewhere must be declared by authors submitting to a JACC Journal at the time of submission in the cover letter. If related material is submitted elsewhere after submission to a JACC Journal, authors must notify the JACC Journal immediately.
Data integrity
All data and figures published in JACC Journals must accurately represent the original data and findings. Misrepresentation of data acquisition and/or post-acquisition processing is not acceptable.
While JACC Journals understand minor data processing may be unavoidable, submitted digital images must be as close to original as possible. Processing/image adjustment (e.g., contrast or brightness) must be applied equally across the entire image and any relevant controls. Any image processing/
adjustment should not make data disappear or mask additional bands.Authors should explain any image alterations in the figure legend and identify image acquisition tools and processing software in the methods. Integral settings and processingmanipulationsusedtoprocess thepresented data should also be described.
JACC Journals reserve the right to request all unprocessed data files included in a submittedmanuscript.Manuscript evaluationmay be halted or discontinued if the files are not available upon request.
Authors should take care to adhere to the following specific concerns:
Electrophoretic gels and blots. Cropped gels must preserve all important bands. Individual images cannot be used in multiple figures except when the figures describe different aspects of the same experiment (e.g., when a single control experiment served serves multiple experiments performed simultaneously). When an image is used in multiple figures, authors must clearly state the reason(s) for this in the figure legend.
Quantitative comparisons between samples on different gels/blots should be avoided, and only performed when normalizing controls are available for both gels. Protein loading controls must be run on the same blot. If unavoidable, the figure legendmust indicate that the samples are derived from the same or parallel experiments and that the gels/blots are processed in parallel.
Removal of irrelevant or blank lanes from a gel is permissible; however, such alterations must be noted in the figure legend and boundaries between the nonadjacent or rearranged lanes must be clearly marked in the figure.
Microscopy. A scale bar should be included with all microscopy images. The measured resolution at which an image was acquired and any subsequent processing or averaging that enhances the resolution must be clearly stated. Adjustments should be applied over the entire image.
Microscopy settings for comparable controls and samples should be the same between experiments. Any necessary nonlinear, pseudocolor, or color adjustments made to images must be stated in the figure legend. Any manipulation of threshold and expansion or contraction of signal ranges should be avoided.
Authors should not combine images obtained separately, at different times, or from different locations, into a single image, unless specifically stated in the figure legend.
Data Visualization Guidelines. Figures representing data need to be designed and presented in a way that allows readers to understand and critically interpret the data. Authors must ensure that figures use easily distinguishable colors/lines/symbols and are color-blind-safe.
Continuous data and small sample sizes should be representedwithfigures that showfulldatadistribution, suchas dot or scatterplots.Bar graphs should be avoided except when showing counts or proportions.
Authors should consider adding a flowchart or study design diagramwhen appropriate. Flow charts should provide information about excluded observations
and reasons for exclusion at each phase of the study.
Data Management Guidelines. As outlined by ORI, data management is one of the essential areas of responsible conduct of research (https://ori.hhs.gov/education/products/clinicaltools/data.pdf). Authors are expected tomaintain all of the primary data used for their research submission, so that it can be evaluated by the reviewers and editors. At aminimumthe retention of data after manuscript publication should conform to the policies within the authors’ organization and the funding organization.

ANEXO C: Manuscrito aceito referente ao Estudo 2

ANEXO D: Qualis e Normas de publicação do periódico – Estudo 2

Carta de aceite:

Gmail **Sergio Ramalho <shrramalho@gmail.com>**

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2020-1130.R3

Carlos Rochitte <onbehalfof@manuscriptcentral.com> 12 de maio de 2021 10:46
Responder a: rochitte@cardiol.br
Para: shrramalho@gmail.com

Dear Dr. Ramalho:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Relationship of lung function and inspiratory strength with exercise capacity and prognosis in heart failure" in its current form for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Send the following forms below completed and signed to revista@cardiol.br and inform the Manuscript ID:

Transfer of Author's Copyright: https://bit.ly/2KB8kSq
Statement of Potential Conflict of Interest: https://bit.ly/2rPnb54
Author Contribution: https://bit.ly/2rSKo5z
Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights: https://bit.ly/2IOhH3X

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,
Dr. Carlos Rochitte
Editor-in-Chief
rochitte@cardiol.br
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

Entire Scoresheet:
Reviewer: 1

Recommendation: Accept

Comments:

Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0066-782X	ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (IMPRESSO)	INTERDISCIPLINAR	B1

Início Anterior 1 Próxima Fim

1 a 1 de 1 registro(s)

CONSTRUÇÃO DO ARTIGO TIPOS DE ARTIGOS

ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

- Idioma: A ABC Cardiol é uma publicação bilíngue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será cancelado. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível.
- Ordenação: Importante: Os textos devem ser editados em processador de texto (exemplo: Word da Microsoft®, Google Docs®, Writer®).

ARTIGO ORIGINAL

1- Página de título: Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português. o Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços). o Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo. o Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: http://decs.bvs.br/, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês. o Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

2- Resumo: Resumo de até 250 palavras. o Estruturado em cinco seções: Fundamento (racional para o estudo); Objetivos; Métodos (breve descrição da metodologia empregada); Resultados (apenas os principais e mais significativos); Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

Solicita-se não citar referências no resumo. Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância estatística devidamente comprovada, por exemplo: “a medida aumentou, diminuiu” etc.).

3- Corpo do artigo Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

Introdução: Sugerimos não ultrapassar 350 palavras. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê. No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.

Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados. Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística). Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012. Descreva os métodos estatísticos utilizados para obtenção dos resultados e justifique.

Resultados: Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas. É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.

Discussão: Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

Conclusões: Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados. o Consulte as informações sobre artigo original de pesquisas clínicas/ensaios clínicos.

4- Agradecimentos: Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais. o Cada pessoa citada na seção de agradecimentos

deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.
Figuras e Tabelas: O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o quadro resumido a seguir. o Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //,¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar. Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.
Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de imagens. As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.
Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4. o Referências bibliográficas o A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).
As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8). o Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto. o As referências devem ser alinhadas à esquerda. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. o Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores. o As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site http://locatorplus.gov/. o Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number). o Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”. O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrado no quadro resumido.
Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

Documentos obrigatórios para artigos aprovados
1- Cadastro on-line do autor no sistema de submissão: Informações cadastrais, número de ORCiD, informações sobre o uso preprint (se utilizado). ORCiD: O ORCiD (Open Researcher and Contributor ID) é um identificador digital único, gratuito e persistente, que distingue um acadêmico/pesquisador de outro e resolve o problema da ambiguidade e semelhança de nomes de autores e indivíduos, substituindo as variações de nome por um único código numérico. Para cadastrar o seu ORCiD ID, acesse: https://orcid.org/register.
2- Conflito de interesses: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa derivar algum conflito de interesse. Essa informação será inserida ao final do artigo.
Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
3- Formulário de contribuição do autor: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor explicitando as contribuições de todos os participantes. Essa informação será inserida ao final do artigo. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
4- Direitos Autorais: Formulário preenchido e assinado por todos os coautores autorizando a transferência de direitos autorais. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
5- Ética: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.

Orientações Estatísticas
O uso adequado dos métodos estatísticos bem como sua correta descrição é de suma importância para a publicação na ABC Cardiol. Desta forma, a seguir, são apresentadas orientações gerais aos autores sobre as informações que devem ser fornecidas no artigo referente à análise estatística (para maiores detalhes, sugerimos a leitura das orientações estatísticas do European Heart Journal).

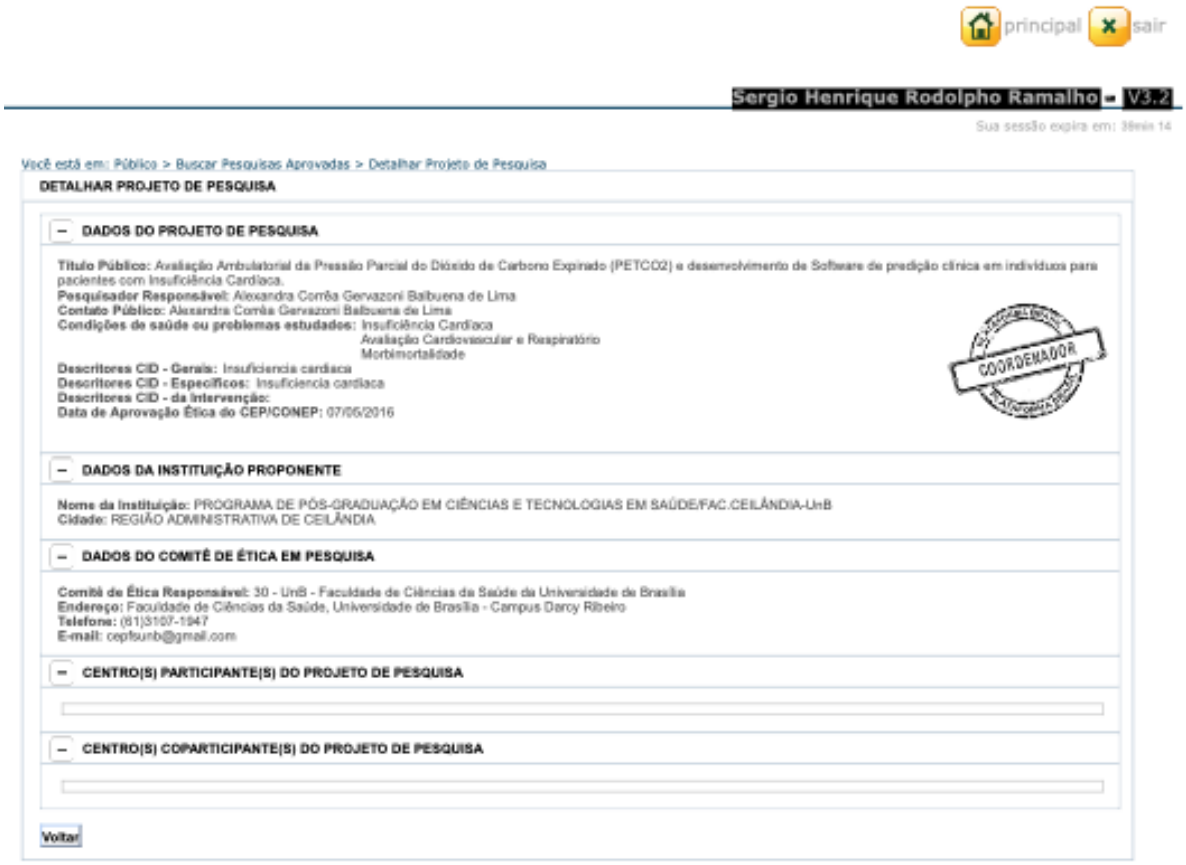
1) Sobre a amostra: Detalhamento tanto da população de interesse quanto dos procedimentos utilizados para definição da amostra do estudo.
2) Dentro do tópico Métodos, criação de um subtópico direcionado exclusivamente à descrição da análise estatística efetuada no estudo, contendo:
• Forma de apresentação das variáveis contínuas e/ou categóricas: para variáveis contínuas com distribuição normal, apresentação da média e desvio-padrão e, para as com distribuição não normal, apresentar através de mediana e intervalos interquartis. Já para as variáveis categóricas, as mesmas devem ser apresentadas através de números absolutos e percentagens, com os respectivos intervalos de confiança;
• Descrição dos métodos estatísticos utilizados. Na utilização de métodos estatísticos mais complexos, deve ser fornecida uma literatura de referência para os mesmos;
• Como regra, os testes estatísticos devem sempre ser bilaterais ao invés de unilaterais;
• Nível de significância estatística adotado; e
• Especificação do software empregado nas análises estatísticas e sua respectiva versão.
3) Em relação à apresentação dos resultados obtidos após as análises estatísticas:
• Os principais resultados devem sempre ser descritos com seus respectivos intervalos de confiança; • Não repetir no texto do artigo dados já existentes em tabelas e figuras;
• Ao invés de apresentar tabelas muito extensas, utilizar gráficos como alternativa de modo a facilitar a leitura e entendimento do conteúdo;
• Nas tabelas, mesmo que o p-valor não seja significativo, apresentar o respectivo valor em vez de "NS" (por exemplo, p = 0,29 em vez de NS).

Aprovação
1- Após aprovação, será necessária a entrega do artigo na versão do segundo idioma. Consulte o item Tradução para informações e prazos para a entrega do segundo idioma. Os prazos para a entrega da tradução serão rigorosamente verificados. O não cumprimento implica no cancelamento. A aceitação será baseada n originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.
2- As versões finais diagramadas (português e inglês) serão enviadas para o autor, que deverá retornar em 5 dias com alterações ortográficas mínimas. Caso o autor não responda em 5 dias, estas serão consideradas as versões finais para publicação.

Publicação
Após a aprovação do autor, as versões são encaminhadas para indexação, quando são gerados o DOI e as versões em XML para indexação nos principais indexadores. O artigo será alocado em um volume e número, disponibilizado eletronicamente no site da revista (versão PDF e Desktop), e também nas versões smatphone e tablet.

ANEXO E: Aprovação do projeto no Comitê de Ética em pesquisa

Aprovação pelo CEP da linha de pesquisa de pesquisa principal, do qual o presente estudo "Relação da função pulmonar e da força inspiratória com a capacidade aeróbica e com o prognóstico na insuficiência cardíaca" foi um subprojeto.



principal sair

Sergio Henrique Rodolpho Ramalho - V3.2

Sua sessão expira em: 39min 14

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Avaliação Ambulatorial da Pressão Parcial do Dióxido de Carbono Expirado (PETCO2) e desenvolvimento de Software de predição clínica em indivíduos para pacientes com Insuficiência Cardíaca.
Pesquisador Responsável: Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima
Contato Público: Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima
Condições de saúde ou problemas estudados: Insuficiência Cardíaca
Avaliação Cardiovascular e Respiratório
Morbimortalidade
Descritores CID - Gerais: Insuficiencia cardiaca
Descritores CID - Específicos: Insuficiencia cardiaca
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 07/05/2016

COORDENADOR

DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/FAC.CEILÂNDIA-UnB
Cidade: REGIÃO ADMINISTRATIVA DE CEILÂNDIA

DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 30 - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília
Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Telefone: (61)3107-1947
E-mail: cepfsunb@gmail.com

CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

Voltar

ANEXO F: Atividades científicas desenvolvidas durante o doutorado

Manuscritos submetidos como 1º Autor

Ramalho SHR, Lima ACGB, Silva FM, Souza FSJ, Cahalin LP, Cipriano GFB, Cipriano Junior G. *Relationship of lung function and inspiratory strength with exercise capacity and prognosis in heart failure*. Aceito em Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Ramalho SHR, Claggett BL, Chang PP, Kitzman DW, Cipriano Junior G, Solomon SD, Skali H, Shah AM. *Association of pulmonary function with late-life cardiac function and incidence of heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the ARIC Study*. Submetido para JACC Heart Failure (em revisão).

Ramalho, SHR, Shah, AM. *Lung function and cardiovascular disease: a link*. Trends In Cardiovascular Medicine, 2021 Feb;31(2):93-98. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.009.

Ramalho, SHR, Shah, AM. *Unanswered questions regarding blood pressure management for heart failure prevention*. Current Hypertension Reports, 2019 Jan 18;21(1):7. doi: 10.1007/s11906-019-0908-0.

Ramalho SHR, Claggett BL, Sweitzer NK, Fang JC, Shah SJ, Anand IS, Pitt BL, Eldrin F, Pfeffer MA, Solomon SD, Shah AM. *Impact of pulmonary disease on the prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: The TOPCAT Trial*. European Journal of Heart Failure, 2020 Mar;22(3):557-559. doi: 10.1002/ejhf.1593.

Ramalho SHR, Santos, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Loehr L, Solomon SD, Skali H, Shah AM. *Association of undifferentiated dyspnea in late life with cardiovascular and noncardiovascular dysfunction*. JAMA Network Open, 2019 Jun 5;2(6):e195321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5321.

Ramalho, SHR, Shah, AM. *Central sleep apnoea in heart failure with reduced ejection fraction, adaptive servo-ventilation, and left ventricular ejection fraction: the (still) missing link*. European Journal of Heart Failure, 2018 Mar;20(3):545-547. doi: 10.1002/ejhf.1108.

Ramalho SHR, Cipriano Junior G, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC, Chiappa GR. *Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: prognostic utility in a 10-years follow up cohort study*. Plos One, 2019 Aug 1;14(8):e0220638. doi: 10.1371/journal.pone.0220638.

Manuscrito aceito como ultimo Autor

Negrão EM, Montanaro VVA, Hora TF, Marinho PBC, Freitas MCNB, Martins BJAF, Ramalho SHR. *Coronary Calcium Score And Stratification Of Coronary Artery Disease Risk In Patients With Atherosclerotic And Non-Atherosclerotic Ischemic Stroke*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020 Dec;115(6):1144-1151. doi: 10.36660/abc.20190616.

Manuscritos Aceitos Como Colaborador

Santos, FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, Lima, ACGB, Souza FSJ, Cahalin LP, Durigan JLQ, Castro I, Cipriano Junior G. *Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis*. Heart Failure Reviews, 2018 Jan;23(1):73-89. doi:10.1007/s10741-017-9658-8.

Penna LG, Pinheiro JP, Ramalho SHR, Ribeiro CF. *Effects of the aerobic physical exercise on neuroplasticity after stroke: systematic review*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2021 In press.

Lima FV, Hajjar LA, Almeida JP, Ramalho SHR, Chiappa GR, Cipriano GFB, Cahalin LP, Carvalho CR, Cipriano Junior G. *Failure of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure is Associated with Higher Mortality in Patients with Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study*. Supportive Care in Cancer, 2021 Feb 20. doi: 10.1007/s00520-021-06078-z.

Manuscritos Em Elaboração ou Submetidos Como Colaborador

Lima, ACGB, Silva FMF, Missias AA, Sousa RF, Ramalho SHR, Nakano EY, Cipriano GFB, Cahalin LP, Cipriano Junior G. *Spontaneously breathing capnography in chronic heart*

failure patients: reliability, agreement and validity study of partial pressure of end-tidal carbon dioxide.

Lima, ACGB, Silva FMF, Missias AA, Sousa RF, Ramalho SHR, Nakano EY, Cipriano GFB, Cahalin LP, Cipriano Junior G. *Non-invasive resting capnography in chronic heart failure patients: end-tidal carbon dioxide as a new prognostic factor on heart failure*.

Thomaz SR, Teixeira FA, Lima ACGB, Ramalho SHR, Nakata CH, Silva FMF, Cipriano Jr G, Cahalin LP. *Circuit resistance training improves exercise tolerance, muscle strength, quality of life, and depression in heart failure patients*.

Vieira L, Mathur S, Silva ML, Burtin C, Durigan J, Marqueti R, Maldaner V, Rocha L; Ramalho SHR; Nobrega O, Barin F, Machado-Silva W, Cipriano Junior. *Neuromuscular Electrical Stimulation Alleviates Muscle Wasting In Critically Ill Trauma Patients: Randomized Controlled Trial*.

Cipriano Junior G, Chiappa GR, Silva ML, Silva NT, Lira AOV, Negrão EM, Dávila LBO, Lima ACGB, Ramalho SHR, Souza FSJ, Cipriano GFB, Hansen D, Cahalin LP. *Peripheral components impair oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction: a case-control study*.

Ferreira, BSA; Cunha BM, Valadares LP; Moreira LA; Batista FGA; Hottz CF; Lins MMP; Magalhães GGR; Arruda LM, Ramalho, SHR. *Characteristics associated to acute-phase response following first zoledronic acid infusion in a Brazilian population with osteoporosis*.

Resumos apresentados em Congressos

Lima ACGB; Silva FMF; Teixeira FMT; Silva ML; Missias AA; Furtado R; Ramalho SHR; Staufer F; Cipriano Jr G. Capnography in spontaneously breathing chronic heart failure patients: resting partial pressure of end-tidal carbon dioxide a new non-invasive factor on heart failure. European Journal of Heart Failure (2017) 19 (Suppl. S1) 13. doi:10.1002/ejhf.833

Lima ACGB, Silva FMF, Teixeira FM, Nakata CH, Thomaz SR, Missias AA, Ramalho SHR, Melo PF, Freitas LAO, Cipriano Jr G. Novel cardiac rehabilitation program modalities - high intensity interval training (HIIT) and circuit resistance training (CRT) - improve cardiorespiratory fitness with safety and compliance. European Journal of Preventive Cardiology. 2017, Volume 24, Issue 1_suppl, S 149.

Nakata CH, Teixeira FA, Ramalho SHR, Lima ACGB, Ciprino Jr G. Acute effects of Ganglionic electrical stimulation on flow-mediated vasodilation in healthy men. Can J Cardiol. Volume 32, Issue 10, Supplement 1, Page 221. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.352

Ramalho SHR, Cipriano Junior G, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC, Chiappa GR. *Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: prognostic utility in a 10 years follow up cohort study*. Poster em 22nd Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America. 2018. (Apresentação de Trabalho /Congresso).

Ramalho SHR, Santos, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Loehr L, Solomon SD, Skali H, Shah AM. The Relationship of Unexplained Dyspnea in Late Life With Cardiovascular and Non-Cardiovascular Dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Apresentação oral Scientific Sessions 2018 American Heart Association. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Ramalho SHR, Claggett BL, Sweitzer NK, Fang JC, Shah SJ, Anand IS, Pitt BL, Eldrin F, Pfeffer MA, Solomon SD, Shah AM. Impact of Pulmonary Disease on Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Apresentação oral em Scientific Sessions 2018 American Heart Association. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Reimer-Jensen AM, Ramalho SHR, Claggett BL, Biering-Sorensen T, Shah AM. Influence of HIV infection on cardiac structure and function in the era of HAART: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Poster em European Society of Cardiology 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Ramalho SHR, Claggett BL , Kitzman DW , Chang PP, Cipriano Junior G, Solomon SD, Skali H, Shah AM. Obstructive and restrictive ventilatory patterns are differentially associated with cardiac structure and function in late-life. Poster em European Society of Cardiology 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Ramalho SHR, Claggett BL , Kitzman DW , Chang PP, Cipriano Junior G, Solomon SD, Skali H, Shah AM. Differential impact of obstructive and restrictive ventilatory patterns on incident heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in late-life. Poster em European Society of Cardiology 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Ramalho SHR, Lima ACGB, Silva FMF, Cipriano GFB, Souza FSJ, Cipriano Junior G. Relação da capacidade vital forçada (CVF) e da razão volume expiratório final em 1s (VEF_1)/CVF com força muscular inspiratória, respostas ao exercício máximo e prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca independente da fração de ejeção. Poster em Congresso Brasileiro de Cardiologia 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Valadares LP; Ferreira BSA, Cunha BM, Moreira LA, Batista, FGA, Hottz CF, Magalhaes GGR, Ramalho SHR. *Factors associated with inadequate response to bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis in real-life clinical practice: a single-center retrospective analysis of 300 patients*. Poster em Annual Meeting of the Endocrine Society – ENDO 2021.

ANEXO G: Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior de agosto de 2017 a dezembro de 2018

Local: Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School - Department of Cardiology Boston, Massachusetts, EUA

Supervisor: Dr Amil. M. Shah, MD, MPH

BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL

HARVARD MEDICAL SCHOOL

Amil M. Shah, MD, MPH
Associate Physician, Cardiovascular Division
Co-Director, Cardiac Imaging Core Laboratory

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School

February 14, 2017

To: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

RE: Consent of acceptance of PhD student for "split PhD" program.
To whom it may concern,

I am writing this letter to confirm my acceptance of Dr. Sergio Henrique Rodolpho Ramalho as a PhD student under my supervision at Brigham and Women's Hospital, a primary teaching hospital of the Harvard Medical School, pending adequate funding to support his expenses to study in Boston.

As detailed in my CV, I am an Assistant Professor of Medicine at the Harvard Medical School and a cardiovascular medicine specialist at Brigham and Women's Hospital, where he is also the Co-Director of the Cardiac Imaging Core Laboratory. My clinical and research interests include cardiovascular imaging, echocardiography, cardiopulmonary exercise testing, and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). I use non-invasive cardiac imaging, exercise testing, and translational techniques to study heart failure, with a focus on HFpEF, and have authored over 100 peer-reviewed publications in these research areas. I am Principal Investigator on research grants from the National Institutes of Health, the American Heart Association, the BWH Heart and Vascular Institute, and industry sponsors.

Given Dr Sergio's prior clinic and research experience, and our prior conversations, I would be happy to have him under my mentorship as postgraduate student and collaborator. Specifically, his investigations here would focus on the contributions of pulmonary dysfunction and inspiratory muscle weakness to HFpEF. My research group has unique access to detailed cardiopulmonary phenotypic data in large hospital-based heart failure cohorts, epidemiologic studies of the elderly (e.g. NHLBI funded Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study), and clinical trial cohorts (e.g. Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Anagonist trial [TOPCAT]). He will have access to these databases, among others, to explore the following research questions: (1) the relationship between inspiratory muscle weakness to to HF risk factors, echocardiographic measures of cardiac structure and function, and HF stages in the elderly; (2) prognostic relevance of inspiratory muscle weakness for incident HF and HFpEF specifically; and (3) the contribution of inspiratory muscle weakness to impaired functional capacity (peak VO2), ventilatory efficiency (VE/VCO2 slope), and clinical outcomes in HF with preserved and reduced ejection fraction

Dr Sergio will formally meet with me weekly during his stay to review his research progress. We will attend and participate in our group's weekly research in progress seminar. He will work with our group's biostatisticians in developing and carrying out his research, and will have access to formal courses in biostatistics and quantitative methods for research through the Harvard Catalyst. His work will occur in the context of our larger research group, which exists within the

75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115
Tel: 617-525-9678 | Fax: 617-582-6027
Email: ashah11@partners.org

Division of Cardiovascular Medicine at BWH. As such, he will also participate in routine activities of our Division, including weekly clinical conference, weekly cardiology grand rounds, weekly medicine grand rounds, and weekly cardiovascular imaging grand rounds.

Based on my written and verbal communication with Dr Sergio, I certify that he has the English skills necessary to be able to effectively participate in the proposed activities.

He will be entering in the United States as a student, and should request admission to USA with a specific visa.

I look forward to working with Dr Sergio and to developing this collaboration. Please do not hesitate to contact me if I can be of further assistance.

Sincerely,

Amil M. Shah, MD MPH

Atividades realizadas:

1) Fellows meeting: reuniões semanais de 1h, com todos os alunos e os staffs para apresentar as pesquisas em andamento, atualizações sobre métodos estatísticos, programação para os eventos/congressos. As reuniões eram lideradas pelos Dr. Scott Solomon, Dr. Marc Pfeffer e Brian Clagget, professores da Divisão Cardiovascular da HMS. Tive a oportunidade de apresentar 2 reuniões sobre meus projetos.

2) Reuniões com o supervisor: encontros quinzenais para planejamento e acompanhamento dos projetos em andamento.

3) Cardiovascular Grand Rounds: reuniões clinicas semanais com todo o staff do hospital sobre grandes temas da cardiologia, atualizações, apresentações dos principais ensaios clínicos randomizados, coordenado pelos Prof Marc Pfeffer e Eugene Braunwald.

4) Curso de Scientific Writting – Harvard School of Public Health. De 03/01/2018 a 27/02/2018.

Em um grupo de 20 pessoas, o Prof. Donald Halsfeld conduz as aulas baseadas nos drafts dos manuscritos, escrutinizando cada parte do trabalho, sugerindo melhorias na escrita. Este curso foi fundamental para a publicação do artigo " *Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: prognostic utility in a 10 years follow up cohort study*" descrito acima.

5) Curso Effectivelly Comunicating Research – Harvard Medical School. De 26 de março a 3 de abril de 2018.

Imersão nos diversos tópicos relativos à divulgação da pesquisa cientifica: pôster, apresentação oral, pitch, manuscrito, publicação. Neste curso, os trabalhos em andamento eram apresentados nas diversas formas descritas e recebiam feedbacks dos professores do curso.

6) Curso Medical Device Development – Harvard Medical School, Massachusetts Institute of Technology. De 2 a 4 de outubro de 2018.

Apresentação da cadeia de produção da ideia ao produto final, com tópicos sobre a legislação, a colaboração, busca de oportunidades, desafios, nas diversas áreas, clinica, farmacêutica, industrial, no formato de aulas expositivas, participação em grupos e conversa com experts.