



# Comparação da função e estrutura cardíaca e sua relação com a capacidade de exercício entre pacientes com DPOC estável e exacerbação aguda recente: estudo transversal

Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira<sup>1</sup>, Viviane Castello-Simões<sup>1</sup>,  
Alessandro Domingues Heubel<sup>1</sup>, Erika Zavaglia Kabbach<sup>1</sup>,  
Nathany Souza Schaufuser<sup>1</sup>, Meliza Goi Roscani<sup>2</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>,  
Renata Gonçalves Mendes<sup>1</sup>

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.
2. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Recebido: 18 março 2022.  
Aprovado: 21 agosto 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Pacientes com DPOC são propensos a remodelamento cardíaco; no entanto, pouco se sabe sobre a função cardíaca em pacientes em recuperação de exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) e sua associação com a capacidade de exercício. O objetivo deste estudo foi avaliar a função e estrutura cardíaca e comparar sua relação com a capacidade de exercício em pacientes com EADPOC recente e pacientes com DPOC clinicamente estável. **Métodos:** Estudo transversal com 40 pacientes com DPOC divididos igualmente em dois grupos: grupo EADPOC recente (GEA) e grupo DPOC clinicamente estável (GCE). Realizou-se ecocardiografia para avaliar a função cardíaca e a estrutura das câmaras. A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e o *Duke Activity Status Index* ( $Vo_2$  estimado) foram utilizados para avaliar a capacidade de exercício. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas na função e estrutura cardíaca entre os grupos. A DTC6 apresentou associação com a razão entre as velocidades de enchimento diastólico mitral precoce e tardia ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,03$ ) e o índice de volume do átrio direito ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,04$ ), enquanto o  $Vo_2$  apresentou associação com o índice de volume do átrio direito ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ). **Conclusões:** Independentemente da condição clínica (EADPOC recente vs. DPOC estável), a função e estrutura cardíaca eram semelhantes entre os grupos, e a capacidade de exercício (determinada pela DTC6 e pelo  $Vo_2$ ) apresentou associação com as características cardíacas.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Ecocardiografia; Teste de caminhada; Pneumologia.

## INTRODUÇÃO

A DPOC já é a terceira causa de morte no mundo, com 3,23 milhões de mortes em 2019.<sup>(1)</sup> A exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) é um evento comum no curso clínico da doença, impondo um aumento geral do estresse fisiológico rumo a um quadro de desequilíbrio homeostático,<sup>(2)</sup> e já foi associada a maior risco de eventos cardiovasculares.<sup>(3)</sup> Em um estudo recente<sup>(3)</sup> com uma coorte de 16.485 pacientes com DPOC, o maior risco foi demonstrado especialmente nos primeiros 30 dias após a exacerbação; as altas concentrações de biomarcadores pró-inflamatórios circulantes, que podem demorar a retornar aos níveis basais, são uma das explicações plausíveis.

Achados ecocardiográficos também demonstraram que a hiperinsuflação pulmonar afeta a hemodinâmica pulmonar

e, conseqüentemente, a função cardíaca.<sup>(4,5)</sup> Em um estudo com pacientes com EADPOC hospitalizados, foram encontradas evidências de hipertensão arterial pulmonar em todos os pacientes avaliados, e havia evidências de aumento do ventrículo direito (VD) e declínio da função sistólica do VD.<sup>(6)</sup> Em um estudo anterior no qual pacientes com DPOC foram avaliados pelo menos três meses após a alta hospitalar da primeira internação por exacerbação, foram encontradas alterações cardíacas em 64% dos pacientes (cardiopatía esquerda e direita em 27% e 48%, respectivamente), sendo que as alterações mais comuns foram aumento do VD (em 30%) e hipertensão pulmonar (em 19%).<sup>(7)</sup> Os autores mostraram que as alterações ecocardiográficas não tinham relação com a gravidade da DPOC e que eram altamente prevalentes em pacientes com DPOC moderada a grave, mesmo entre

### Endereço para correspondência:

Renata Gonçalves Mendes, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235, Jardim Guanabara, CEP 13565-905, São Carlos, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3306-6704. E-mail: renatamendes@ufscar.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2015/26501-1) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 128475/2020/0).

aqueles com doença cardíaca desconhecida ou outros fatores de risco cardiovascular além do tabagismo.

Estudos anteriores<sup>(8,9)</sup> mostraram que a EADPOC tem um impacto negativo na atividade física, e, embora haja melhora após a alta hospitalar, ela ainda permanece baixa em relação aos pacientes clinicamente estáveis. Essa diminuição dos níveis de atividade física encontrada em pacientes com EADPOC aumenta o risco de uma nova internação hospitalar e tem um impacto negativo no surgimento e avanço de comorbidades.<sup>(10)</sup>

Nesse contexto, independentemente do estado clínico, há evidências de comprometimento da função e estrutura cardíaca em pacientes com DPOC<sup>(6,7)</sup>; no entanto, até onde sabemos, nenhum estudo investigou o período logo após a EADPOC e sua possível relação com a capacidade de exercício. Esses resultados podem subsidiar estratégias de reabilitação e de cuidados em saúde para pacientes com DPOC em diferentes estágios da doença. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar tanto a função quanto a estrutura cardíaca e comparar sua relação com a capacidade de exercício em pacientes com DPOC clinicamente estável e pacientes com EADPOC recente. Aventamos a hipótese de que os pacientes em recuperação de EADPOC teriam estrutura cardíaca semelhante, mas pior função cardíaca quando comparados aos pacientes com DPOC clinicamente estável. Além disso, levantamos a hipótese de que a função e estrutura cardíaca estariam significativamente associadas à capacidade de exercício.

## MÉTODOS

### Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal com 40 pacientes com diagnóstico de DPOC<sup>(2)</sup> e  $\geq 40$  anos de idade, independentemente do sexo. Os pacientes foram avaliados entre fevereiro de 2016 e março de 2020 e alocados em dois grupos: grupo EACOPD recente (GEA) e grupo DPOC clinicamente estável (GCE). Os grupos foram pareados em termos de idade e sexo. Nenhum paciente foi alocado nos dois grupos em nenhum momento.

O GEA foi composto por pacientes hospitalizados recentemente que haviam recebido terapia farmacológica padrão durante a hospitalização<sup>(2)</sup> sem necessidade de internação em UTI ou de ventilação mecânica; esses pacientes foram triados no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, localizado na cidade de São Carlos (SP). O GCE foi composto por pacientes sem episódios de exacerbação há pelo menos três meses e selecionados no Ambulatório de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos, na Unidade Saúde Escola ou do banco de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, os dois últimos parte da Universidade Federal de São Carlos.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: etilismo pesado; hipertensão não controlada, diabetes mellitus não controlado, doenças respiratórias concomitantes, angina instável, eventos cardíacos recentes (nos últimos

seis meses), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) reduzida ( $< 50\%$ ), doença valvar cardíaca, marca-passo cardíaco, arritmias cardíacas, doença renal crônica, câncer, condições neurológicas ou condições ortopédicas; participação em programa regular de exercícios nos últimos seis meses; e incapacidade de realizar os procedimentos experimentais.

Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (n. 46431415.0.0000.5504; aprovação n. 2015/1220983). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Procedimentos experimentais

As avaliações foram realizadas em dois dias separados com intervalo de 24-48 h entre elas. No primeiro dia, os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial composta por anamnese, exame físico, eletrocardiograma, escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*,<sup>(11)</sup> *COPD Assessment Test* (CAT),<sup>(12)</sup> *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ),<sup>(13)</sup> *Duke Activity Status Index* (DASI)<sup>(14,15)</sup> e teste de função pulmonar. No segundo dia, os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica e teste de caminhada de seis minutos (TC6). Para o GEA, a primeira avaliação foi realizada preferencialmente 30 dias após a internação hospitalar por EADPOC, sendo tolerado um atraso de até três dias. Todos os procedimentos foram realizados no período da tarde, e os pacientes foram instruídos a se abster de bebidas cafeinadas e alcoólicas ou qualquer outro estimulante na noite anterior e no dia da avaliação, bem como a não realizar atividades que exigissem esforço físico moderado a intenso no dia anterior à aplicação dos procedimentos.

### Teste de função pulmonar

O teste de função pulmonar foi realizado por meio de um espirômetro calibrado (CPFS/S; *Medical Graphics*, Saint Paul, MN, EUA). Os parâmetros (CVF,  $VEF_1$  e relação  $VEF_1/CVF$ ) foram obtidos 20 min após a inalação de sulfato de salbutamol (400  $\mu g$ ).<sup>(16)</sup> Os resultados foram comparados com os valores previstos,<sup>(17)</sup> e a presença de DPOC foi confirmada quando  $VEF_1/CVF < 0,7$ <sup>(2)</sup>; todos os pacientes foram classificados quanto à gravidade da limitação do fluxo aéreo de acordo com os critérios da GOLD.<sup>(2)</sup>

### Ecocardiografia transtorácica

Para a avaliação da função e estrutura cardíaca, a ecocardiografia transtorácica foi realizada por um cardiologista, utilizando um aparelho de ultrassom — transdutor setorial mecânico de 3 MHz — (HD11 XE; Phillips, Bothell, WA, EUA) seguindo as recomendações do fabricante.<sup>(18)</sup>

Foram medidos o diâmetro da raiz da aorta, o diâmetro do átrio esquerdo (AE), o diâmetro diastólico final do VE, o diâmetro sistólico final do VE, a espessura do septo interventricular (SIV), a espessura da parede

posterior do VE e o diâmetro do VD. O volume do AE e o volume do átrio direito (AD) foram obtidos e indexados pela área de superfície corporal (índice de volume do AE e índice de volume do AD).<sup>(19)</sup> O índice de massa do VE foi calculado por meio da seguinte fórmula<sup>(20)</sup>:

$$\text{Índice de massa do VE} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{espessura do SIV} + \text{diâmetro diastólico final do VE} + \text{espessura da parede posterior do VE})^3 - (\text{diâmetro diastólico final do VE})^3]\} + 0,6/\text{área de superfície corporal}$$

Os dados foram apresentados em valores absolutos, e foram apresentados valores de referência para fins de comparação.<sup>(21,22)</sup>

Foi realizado exame de Doppler tecidual, e foram avaliadas as funções do VE e do VD; foram medidas a velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce (onda E) e a velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular tardia (onda A), e foram calculadas as razões E/A. Além disso, foram obtidas a onda S (onda de relaxamento atrial) e a velocidade anular diastólica mitral ou tricúspide precoce (onda E'), e foram então calculadas as razões entre as velocidades E e E' (razões E/E') mitral e tricúspide. A fração de ejeção do VE foi calculada pelo método de Teichholz. Os dados foram apresentados em valores absolutos, e foram apresentados valores de referência para fins de comparação.<sup>(18,21)</sup>

### CAPACIDADE DE EXERCÍCIO – DASI E TC6

A capacidade de exercício foi avaliada por meio da distância percorrida no TC6 (DTC6) e do  $Vo_2$  estimado a partir do questionário DASI ( $Vo_2 = 0,43 \times \text{pontuação do DASI} + 9,6$ ).<sup>(15)</sup>

O TC6 foi realizado seguindo recomendações internacionais<sup>(23)</sup> A dispneia e a fadiga de membros inferiores foram avaliadas por meio da escala de 0-10 de Borg.<sup>(24)</sup> A FC foi monitorada com um monitor de FC (Polar, Kempele, Finlândia), e a  $SpO_2$  foi medida por oximetria de pulso (UT-100 MR; Rossmax Inc. Ltd., Xangai, China) em repouso, a cada minuto, no pico e 1 min após a recuperação. A pressão arterial foi medida em repouso e no pico com um esfigmomanômetro (BD, São Paulo, Brasil).

A DTC6 foi apresentada em metros e em % dos valores previstos.<sup>(25)</sup> Os critérios para a interrupção do teste foram os seguintes: dor torácica, dispneia intolerável, câibras nas pernas, diaforese excessiva, aparência pálida ou acinzentada,  $FC > 85\%$  da FC máxima (220 – idade para homens; 210 – idade para mulheres) ou  $SpO_2 < 85\%$  (administrou-se oxigênio nesses casos).<sup>(23)</sup>

#### Análise estatística

Por meio do programa G\*Power, versão 3.1.9.2 (Kiel, Alemanha), calculou-se o tamanho da amostra com base em estudos piloto utilizando a associação entre a razão E/A mitral e a DTC6 (10 pacientes em cada grupo). Para alcançar significância estatística ( $p < 0,05$ ) com um

poder de 80%, era preciso uma amostra mínima de 16 pacientes (8 em cada grupo). Pelo fato de este estudo fazer parte de um estudo mais extenso, optamos por incluir uma amostra maior ( $n = 40$ ) do que o necessário, tornando assim os resultados mais robustos.

Para todas as análises estatísticas, utilizou-se o SigmaPlot, versão 11.0 (Systat Software, San Jose, CA, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para investigar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas em médias  $\pm$  desvios-padrão ou mediana (intervalos interquartis), enquanto as variáveis quantitativas discretas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre os grupos, utilizou-se o teste t de Student não pareado, enquanto para comparar variáveis quantitativas discretas, utilizou-se o teste exato de Fisher. A análise de correlação de Pearson foi aplicada para avaliar a associação da função e estrutura cardíaca com a capacidade de exercício. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

### RESULTADOS

Observou-se uma prevalência de pacientes do sexo masculino em ambos os grupos. O GEA apresentou menor peso, pressão arterial diastólica, pontuação no CAT, pontuação no DASI,  $Vo_2$  estimado, CVF (em % dos valores previstos) e  $VEF_1$  (em valores absolutos e em % dos valores previstos) e maior pontuação no SGRQ (domínio sintomas, domínio atividade e pontuação total) quando comparado ao GCE. O número de pacientes com doença leve, de acordo com a classificação da GOLD, e de pacientes em uso de  $\beta_2$ -agonistas de curta ou longa duração foi maior no GCE em comparação com o GEA. No tocante ao TC6, ambos os grupos apresentaram baixos valores de DTC6 (em % dos valores previstos); no entanto, o GEA apresentou menor média de DTC6 tanto em valores absolutos quanto em % dos valores previstos quando comparado ao GCE (Tabela 1).

Os dados ecocardiográficos de ambos os grupos são apresentados na Tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas nos valores obtidos em termos da função e estrutura cardíaca entre os grupos.

Por meio da relação da função e estrutura cardíaca com a capacidade de exercício, encontramos uma correlação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6 ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ) e correlações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6 ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,03$ ), entre o índice de volume do AD e a DTC6 ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,04$ ) e entre o índice de volume do AD e o  $Vo_2$  estimado ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ; Figura 1).

### DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a função e estrutura cardíaca e comparou sua relação com a capacidade de exercício em dois grupos de pacientes em diferentes

**Tabela 1.** Características dos pacientes estudados (N = 40).<sup>a</sup>

Características	Total	Grupos		p
		GEA n = 20	GCE n = 20	
Idade, anos	67,6 ± 8,7	68,9 ± 8,3	66,4 ± 9,3	0,38
Sexo masculino	22 (55)	11 (55)	11 (55)	1,00
<b>Antropometria</b>				
Peso, kg	66,9 ± 18,2	60,0 ± 12,1	73,7 ± 20,8 <sup>*</sup>	0,01
Altura, m	1,61 ± 0,09	1,60 ± 0,10	1,61 ± 0,08	0,55
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,7 ± 7,2	23,5 ± 4,6	27,9 ± 8,8	0,05
<b>Dados clínicos</b>				
FC, bpm	78,5 ± 14,0	82,4 ± 16,9	74,6 ± 9,2	0,07
PA sistólica, mmHg	120,7 ± 15,3	119,8 ± 17,3	121,7 ± 13,4	0,69
PA diastólica, mmHg	76,8 ± 10,0	73,1 ± 10,0	80,4 ± 8,7 <sup>*</sup>	0,01
SpO <sub>2</sub> , %	93,1 ± 3,9	92,9 ± 4,0	93,3 ± 3,8	0,68
Oxigênio suplementar	3 (7,5)	3 (15,0)	0 (0,0)	0,23
<b>Fatores de risco</b>				
Hipertensão	22 (55)	12 (60)	10 (50)	0,75
Diabetes mellitus	3 (8)	2 (10)	1 (5)	1,00
Infarto do miocárdio	1 (2,5)	1 (5,0)	0 (0,0)	1,00
Ser fumante atual	14 (35)	8 (40)	6 (30)	0,74
Ser ex-fumante	26 (65)	12 (60)	14 (70)	0,74
Carga tabágica, anos-maço	60,4 ± 61,2	56,1 ± 47,3	64,4 ± 73,2	0,67
Pontuação na mMRC (dispneia)	2 [1-2]	2 [1-3]	1 [1-2]	0,14
Pontuação no CAT	15,4 ± 8,5	18,5 ± 6,9	12,65 ± 8,9 <sup>*</sup>	0,03
<b>Pontuação no SGRQ</b>				
Domínio sintomas	41,0 ± 22,4	54,3 ± 20,4	31,1 ± 18,6 <sup>*</sup>	< 0,01
Domínio atividade	61,4 ± 25,8	73,1 ± 19,1	52,6 ± 27,1 <sup>*</sup>	0,01
Domínio impactos psicossociais	35,2 ± 20,2	38,8 ± 20,9	32,4 ± 19,7	0,36
Total	44,2 ± 18,4	51,8 ± 14,1	38,4 ± 19,4 <sup>*</sup>	0,03
<b>DASI</b>				
Vo <sub>2max</sub> estimado, mL · kg <sup>-1</sup> · in <sup>-1</sup>	21,8 ± 5,8	19,4 ± 4,9	24,1 ± 5,7 <sup>*</sup>	< 0,01
Pontuação no DASI	28,3 ± 13,4	22,9 ± 11,5	33,7 ± 13,2 <sup>*</sup>	< 0,01
<b>Função pulmonar</b>				
CVF, % do previsto	84,0 ± 25,0	70,0 ± 20,1	95,7 ± 22,9 <sup>*</sup>	< 0,01
VEF <sub>1</sub> , L	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,7 <sup>*</sup>	0,01
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	53,6 ± 20,5	43,8 ± 11,8	63,8 ± 22,9 <sup>*</sup>	< 0,01
VEF <sub>1</sub> /CVF	50,6 ± 15,0	48,2 ± 16,6	53,0 ± 12,9	0,32
GOLD 1	6 (15)	0 (0)	6 (30) <sup>*</sup>	0,02
GOLD 2	12 (30)	5 (25)	7 (35)	0,73
GOLD 3	20 (50)	13 (65)	7 (35)	0,11
GOLD 4	2 (5)	2 (10)	0 (0)	0,48
<b>Medicações</b>				
Corticosteroide inalatório	4 (10)	4 (20)	0 (0)	0,10
SAMA	2 (5)	2 (10)	0 (0)	0,48
LAMA	6 (15)	4 (20)	2 (10)	0,66
SABA	17 (42,5)	4 (20)	13 (65) <sup>*</sup>	< 0,01
LABA	8 (20)	1 (5)	7 (35) <sup>*</sup>	0,04
Betabloqueador	2 (5)	0 (0)	2 (10)	0,48
Bloqueador de canais de cálcio	1 (2,5)	1 (5)	0 (0)	1,0
Inibidor da ECA	3 (7,5)	2 (10)	1 (5)	1,0
Diurético	3 (7,5)	3 (15)	0 (0)	0,23
Hipoglicemiante	3 (7,5)	2 (10)	1 (5)	1,0
DTC6, m	357,0 ± 121,5	305,2 ± 109,9	408,7 ± 112,1 <sup>*</sup>	< 0,01
DTC6, % do previsto	67,2 ± 22,6	57,9 ± 20,9	76,5 ± 20,7 <sup>*</sup>	< 0,01

GEA: grupo exacerbação aguda recente da COPD; GCE: grupo DPOC clinicamente estável; PA: pressão arterial; mMRC: (escala) modificada do *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; DASI: *Duke Activity Status Index*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); SABA: *short-acting β-agonist* (β-agonista de curta duração); LABA: *long-acting β-agonist* (β-agonista de longa duração); ECA: enzima conversora de angiotensina; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. \*Teste t de Student não pareado e teste exato de Fisher.

**Tabela 2.** Dados ecocardiográficos dos pacientes estudados (N = 40).<sup>a</sup>

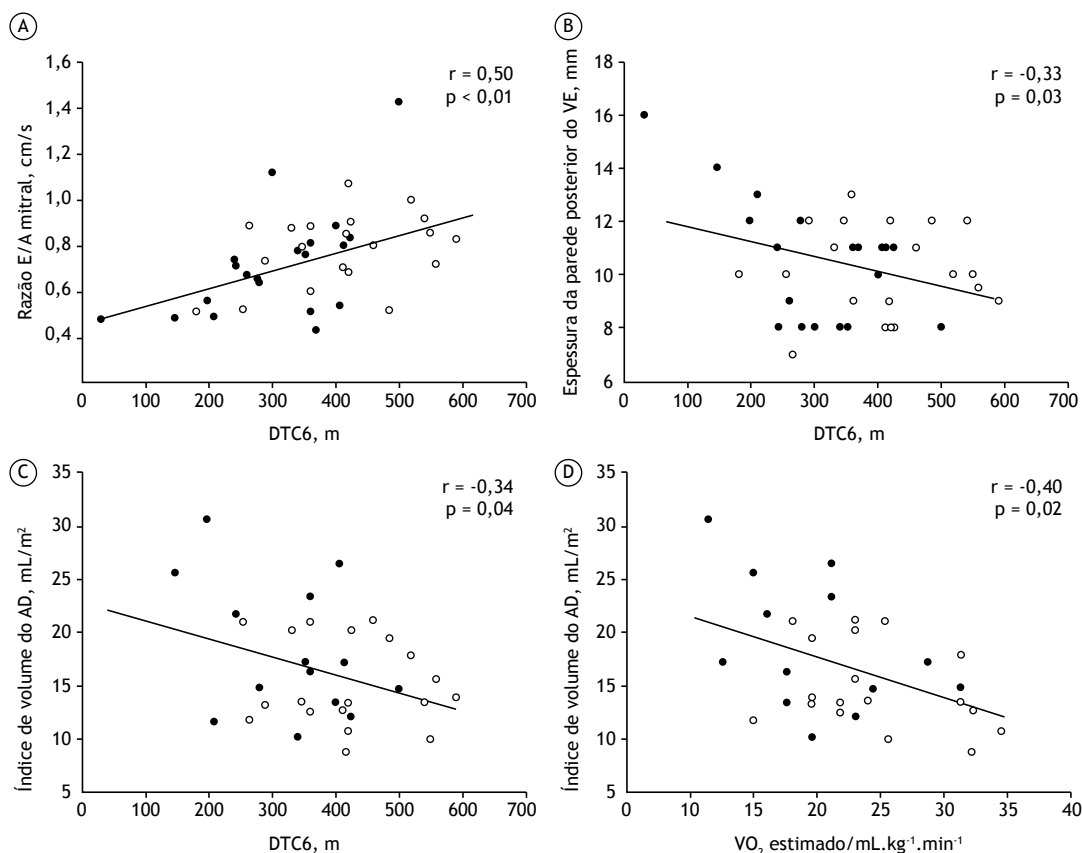
Variáveis	Valores de referência	Total	Grupos		p*
			GEA n = 20	GCE n = 20	
<b>Estruturas</b>					
Diâmetro da raiz da aorta, mm	22-36	33,1 ± 5,5	32,9 ± 6,2	33,4 ± 4,9	0,75
Diâmetro do AE, mm	F: 27-38 M: 30-40	36,6 ± 8,4	35,3 ± 7,0	37,9 ± 9,6	0,33
Diâmetro diastólico final do VE, mm	F: 37,8-52,2 M: 42,0-58,4	45,3 ± 6,3	44,8 ± 5,6	45,9 ± 7,0	0,56
Diâmetro sistólico final do VE, mm	F: 21,6-34,8 M: 25,0-39,8	29,0 ± 5,8	28,2 ± 6,8	29,8 ± 4,6	0,37
Espessura do SIV, mm	F: 6-9 mm M: 6-10 mm	10,3 ± 2,0	10,7 ± 2,3	11,9 ± 8,0	0,52
Índice de massa do VE, g/m <sup>2</sup>	F: 44-88 M: 50-102	103,5 ± 41,7	104,1 ± 39,2	102,9 ± 45,3	0,92
Espessura da parede posterior do VE, mm	F: 6-9 mm M: 6-10 mm	11,3 ± 5,9	10,6 ± 2,2	10,1 ± 1,7	0,50
Diâmetro do VD, mm	25-41 mm	33,7 ± 7,2	35,6 ± 7,7	31,6 ± 6,2	0,09
Índice de volume do AE, mL/m <sup>2</sup>	16-34	20,3 ± 7,7	21,2 ± 9,9	19,6 ± 5,3	0,56
Índice de volume do AD, mL/m <sup>2</sup>	F: 21 ± 6 M: 25 ± 7	16,5 ± 5,3	18,2 ± 6,3	15,3 ± 4,1	0,11
<b>Função do VE</b>					
Fração de ejeção do VE, %	≥ 50	67,4 ± 8,2	67,9 ± 9,3	66,9 ± 6,8	0,74
Onda S mitral, cm/s	≥ 8,2 ± 1,3	9,0 ± 2,3	8,9 ± 2,3	9,2 ± 2,3	0,75
Razão E/A mitral	≥ 0,8 a ≤ 2,0	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,30
Razão E/E' mitral	< 14	7,5 ± 2,8	7,6 ± 2,6	7,4 ± 3,1	0,82
<b>Função do VD</b>					
Onda S tricúspide, cm/s	≥ 9,5	13,7 ± 4,6	14,0 ± 6,1	13,4 ± 2,9	0,70
Razão E/A tricúspide	≥ 0,8 a ≤ 2,0	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,43
Razão E/E' tricúspide	≤ 6	4,0 ± 1,9	4,3 ± 2,3	3,7 ± 1,5	0,41

GEA: grupo exacerbação aguda recente da COPD; GCE: grupo DPOC clinicamente estável; AE: átrio esquerdo; F: (sexo) feminino; M: (sexo) masculino; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; onda S: onda de relaxamento atrial; E/A: velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce/velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular tardia; E/E': velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce/velocidade anular diastólica mitral ou tricúspide precoce. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp. \*Teste t de Student não pareado.

fases clínicas da DPOC: pacientes em recuperação de EADPOC recente e pacientes clinicamente estáveis. Nossos achados demonstraram que a função e estrutura cardíaca eram semelhantes nos pacientes em recuperação de EADPOC (30 dias após a exacerbação) e nos pacientes clinicamente estáveis (há pelo menos três meses). Além disso, foi demonstrada uma associação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6, assim como associações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6, entre o índice de volume do AD e a DTC6 e entre o índice de volume do AD e o Vo<sub>2</sub> estimado.

A utilização da ecocardiografia transtorácica, que é uma técnica de imagem não invasiva e relativamente barata, na avaliação de pacientes com DPOC pode ajudar a revelar informações mais específicas sobre o lado direito do coração, a presença de hipertensão arterial pulmonar,<sup>(26)</sup> alterações na geometria do VE<sup>(27)</sup> e, consequentemente, a função cardíaca. Esses achados contribuirão para o embasamento de futuras propostas de intervenção, como a reabilitação cardiopulmonar voltada para essas diferentes fases clínicas da DPOC.

Além disso, desconhecemos qualquer estudo que tenha avaliado a função e estrutura cardíaca e sua relação com a capacidade de exercício comparando pacientes em recuperação de EADPOC recente com pacientes com DPOC clinicamente estável, o que tornou nossos achados extremamente relevantes, pois esse é um assunto importante para a prática clínica a fim de aumentar os cuidados e atenção à saúde cardiovascular em pacientes com doença pulmonar. Embora as alterações cardíacas estejam frequentemente associadas à disfunção do VD causada pela hipertensão pulmonar subjacente em pacientes com DPOC,<sup>(26)</sup> o VE também pode estar comprometido.<sup>(28)</sup> De acordo com um estudo recente<sup>(28)</sup> que avaliou pacientes com DPOC clinicamente estável, aqueles com hipertrofia concêntrica do VE foram associados a aumento do índice de volume do AE, que representa um aumento da pressão de enchimento do VE em consequência da disfunção diastólica. No tocante ao dano cardíaco por EADPOC, um estudo<sup>(29)</sup> mostrou que isso leva à hipertensão arterial pulmonar, o que afeta negativamente o VD, embora os pacientes não



**Figura 1.** Correlações\* entre o grupo de pacientes com exacerbação aguda recente da DPOC (●) e o grupo de pacientes com DPOC clinicamente estável (○). Em A, razão E/A mitral (velocidade de enchimento diastólico mitral precoce/velocidade de enchimento diastólico mitral tardia) vs. distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). Em B, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) vs. DTC6. Em C, índice de volume do átrio direito (AD), ou seja, volume do AD/área de superfície corporal, vs. DTC6. Em D, índice de volume do AD vs. Vo<sub>2</sub> estimado a partir do Duke Activity Status Index. \*Coeficiente de correlação de Pearson.

tenham apresentado insuficiência do VD clinicamente evidente. A hipertensão arterial pulmonar estimula a hipertrofia do VD na tentativa compensatória de manter o débito cardíaco; no entanto, pode haver um eventual remodelamento mal adaptativo causando dilatação do VD em alguns pacientes.<sup>(30)</sup> Embora não tenhamos encontrado diferença significativa entre os grupos em relação ao diâmetro basal do VD (GEA: 35,6 mm vs. GCE: 31,6 mm; p = 0,09), o GEA apresentou maior média mesmo após 30 dias da exacerbação. O diâmetro do VD é um parâmetro extremamente importante por ser capaz de identificar pacientes com doença pulmonar de alto risco e por fornecer informações prognósticas incrementais além daquelas fornecidas pelos dados clínicos.<sup>(31)</sup>

Nossa hipótese foi formulada porque a EADPOC impõe um aumento geral do estresse fisiológico marcado pelo aumento da resistência das vias aéreas (causado por broncoespasmo, edema de mucosa e hipersecreção), o que leva a um aumento do volume pulmonar expiratório final acima do normal e, conseqüentemente, à hiperinsuflação pulmonar dinâmica.<sup>(32)</sup> Como resultado, podem ser observados

efeitos cardiovasculares, como compressão cardíaca, hipovolemia intratorácica e redução do retorno venoso causada pelo recrutamento da musculatura expiratória abdominal, impedindo o aumento normal do débito cardíaco durante o exercício.<sup>(33)</sup> Um estudo anterior<sup>(34)</sup> mostrou que o desempenho do VE e do VD encontra-se comprometido em pacientes com DPOC muito grave por causa do pequeno diâmetro diastólico final do VE e, conseqüentemente, da diminuição da pré-carga biventricular, o que foi atribuído à hipovolemia intratorácica causada por pulmões hiperinsuflados. Esses achados nos levaram a aventar a hipótese de que pacientes em recuperação de EADPOC teriam pior função cardíaca quando comparados a pacientes em condição clínica estável. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na função e estrutura cardíaca entre os pacientes em recuperação de EADPOC recente e os pacientes clinicamente estáveis. Uma possível explicação para nossos achados pode ser o fato de que os pacientes hospitalizados não apresentaram insuficiência respiratória significativa o suficiente para necessitar de suporte ventilatório invasivo, causando pouca ou nenhuma alteração na função cardíaca. Portanto, o contraponto faz parte

de nossa hipótese — que pacientes em recuperação de EADPOC teriam pior função cardíaca quando comparados a pacientes estáveis. Além disso, as alterações cardíacas mencionadas em um estudo anterior<sup>(6)</sup> com pacientes com DPOC durante a fase hospitalar possivelmente podem ter sido transitórias, e o período de 30 dias após a exacerbação em nosso estudo pode ter sido suficiente para que esses achados se normalizassem. Por outro lado, outro estudo<sup>(7)</sup> que avaliou pacientes pelo menos três meses após a alta hospitalar da primeira internação por exacerbação da DPOC revelou uma alta prevalência de alterações ecocardiográficas tanto à esquerda quanto à direita, mesmo após a exclusão dos pacientes com fatores de risco cardiovascular, e essa prevalência não teve relação com a gravidade da DPOC.

Nossos resultados mostraram claramente que, independentemente da condição clínica, os pacientes com DPOC em geral apresentam comprometimento da estrutura do VE, conforme observado pelos valores elevados de espessura do SIV (GEA: 10,7 mm vs. GCE: 11,9 mm;  $p = 0,52$ ), de índice de massa do VE (GEA: 104,1 g/m<sup>2</sup> vs. GCE: 102,9 g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,92$ ) e de espessura da parede posterior do VE (GEA: 10,6 mm vs. GCE: 10,1 mm;  $p = 0,50$ ) em comparação com os valores previstos.<sup>(18)</sup> Também observamos um valor reduzido da razão E/A mitral no GEA (ou seja, 0,7) em comparação com os valores de referência ( $\geq 0,8$ ), indicando uma alteração incipiente/inicial da função diastólica.<sup>(21)</sup>

Um achado particularmente relevante de nosso estudo foi a associação da estrutura cardíaca e função ventricular com a capacidade de exercício, independentemente de os pacientes estarem em recuperação de exacerbação ou clinicamente estáveis; no tocante à estrutura cardíaca, foram encontradas associações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6, entre o índice de volume do AD e a DTC6 e entre o índice de volume do AD e o Vo<sub>2</sub> estimado. A espessura da parede posterior do VE é fator determinante da rigidez e da pressão diastólica do VE, influenciando diretamente o relaxamento ventricular<sup>(35)</sup>; o índice de volume do AD é um preditor independente de morbidade e pode servir como marcador quantitativo de disfunção do VD.<sup>(36)</sup> Assim, nossos resultados sugerem que a rigidez ventricular e o aumento da pressão de enchimento de ambas as câmaras ventriculares podem influenciar negativamente a capacidade de exercício, que foi avaliada por meio da DTC6 e do Vo<sub>2</sub> (estimado a partir da pontuação no DASI).

Também observamos uma associação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6; esse resultado pode indicar a possível influência da disfunção diastólica do VE na capacidade de exercício, uma vez que uma razão E/A mitral baixa é indicativa de comprometimento do relaxamento do VE. A diminuição da capacidade de exercício na disfunção diastólica é resultado de uma série de alterações fisiopatológicas, como lentidão do relaxamento miocárdico, diminuição da distensibilidade miocárdica, elevação das pressões de enchimento e

diminuição das forças de sucção ventricular. Essas alterações limitam o aumento do enchimento diastólico ventricular e do débito cardíaco durante o exercício, levando à congestão pulmonar.<sup>(37)</sup>

Nossos resultados quanto à percepção da dispneia (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council*) mostraram que os dois grupos eram semelhantes. Por outro lado, o GEA apresentou pior estado de saúde (pontuação no CAT e pontuação nos domínios sintomas e atividade e pontuação total do SGRQ) e pior capacidade de exercício estimada (pontuação no DASI e Vo<sub>2</sub> estimado) quando comparado ao GCE, corroborando um estudo anterior.<sup>(8)</sup> Com relação ao CAT, ambos os grupos foram classificados como moderados (pontuação de 10-20 pontos) de acordo com o impacto da DPOC na vida do paciente<sup>(12)</sup>; no entanto, o GEA apresentou uma diferença significativa na menor pontuação (5,85;  $p = 0,03$ ) em comparação com o GCE. Nossos resultados mostraram que mesmo 30 dias após a EADPOC, o estado de saúde e a capacidade de exercício continuavam afetados.

Quanto à capacidade de exercício, também observamos que os pacientes que haviam se recuperado recentemente de uma EADPOC apresentaram pior DTC6 quando comparados aos pacientes clinicamente estáveis, mesmo 30 dias após a alta hospitalar. Um estudo recente<sup>(38)</sup> mostrou que o desempenho no TC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes com DPOC ao longo de dois anos, e pacientes com DTC6  $\leq 80\%$  do valor previsto têm mais que o dobro de chance de ter exacerbação em dois anos quando comparados àqueles cuja capacidade de exercício estava preservada. Nossos resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram uma DTC6  $< 80\%$  do previsto, mas o GEA apresentou um valor de 18,6%, que foi significativamente menor em relação ao do GCE ( $p < 0,01$ ), representando uma diferença absoluta de 103,5 m ( $p < 0,01$ ). Assim, nossos resultados mostraram que a EADPOC recente afetou ainda mais a redução da capacidade de exercício, mostrando uma diferença mínima clinicamente importante entre os grupos (estimada em  $26 \pm 2$  m para pacientes com DPOC).<sup>(39)</sup> Ao mesmo tempo, outro possível fator que influencia esses achados é a gravidade da DPOC, pois o GEA apresentou o menor VEF<sub>1</sub> (em valores absolutos e em % dos valores previstos) quando comparado ao GCE, condição já relatada em um estudo anterior<sup>(40)</sup> no qual uma associação positiva foi demonstrada entre a gravidade da DPOC e a DTC6.

No tocante às perspectivas, nossos achados contribuem para estudos futuros que abordem outros aspectos da comorbidade cardíaca e os efeitos da reabilitação nos resultados da função cardíaca. Mais estudos devem investigar pacientes com DPOC com exacerbação recente e mais grave (internação em UTI e uso de ventilação mecânica, por exemplo), nos quais um impacto ventilatório maior, como aumento do trabalho ventilatório e aprisionamento aéreo, pode ter um efeito mais deletério na função e estrutura cardíaca e na capacidade de exercício.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. O estudo teve desenho transversal, impossibilitando conclusões firmes sobre causalidade. Além disso, os grupos foram inicialmente pareados por idade e sexo, mas não pela gravidade da doença. Outra limitação foi que não foi possível determinar a presença de aprisionamento aéreo ou hiperinsuflação pulmonar nos pacientes. Por fim, não foram realizadas avaliações ecocardiográficas antes do episódio de exacerbação, e, portanto, não tínhamos informações sobre a estrutura das câmaras cardíacas e as funções do VE e VD antes da EADPOC para entender o real impacto da piora dessas características na condição clínica dos pacientes.

Em suma, nossos resultados demonstraram que, independentemente da condição clínica, os pacientes com DPOC clinicamente estável e os pacientes com EADPOC recente tinham função e estrutura cardíaca semelhantes, e que as características cardíacas, ou seja, a razão E/A mitral, a espessura da parede posterior do VE e o índice de volume do AD, apresentaram associação com a capacidade de exercício (determinada pela DTC6

e pelo  $Vo_2$  estimado). Embora o acompanhamento desses pacientes não tenha sido o foco do presente estudo, sugerimos que estudos futuros considerem utilizar um desenho longitudinal, pois isso também seria muito interessante.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MBCMP, VCS e RGM: desenho e planejamento do trabalho; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. ADH: coleta e catalogação de dados; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. EZK e NSS: coleta e catalogação de dados; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. MGR e ABS: redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2021 Jun 21; cited 2022 Mar 11]. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); [about 8 screens]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Mar 11]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Report. [Adobe Acrobat document, 164p.]. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51-57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
- Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*. 2011;28(2):105-109. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.80321>
- Kaushal M, Shah PS, Shah AD, Francis SA, Patel NV, Kothari KK. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac comorbidities: A cross-sectional study. *Lung India*. 2016;33(4):404-409. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.184874>
- Hirachan A, Maskey A, Shah RK, KC B, Shareef M, Roka M, et al. Echocardiographic right heart study in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nepal Heart J*. 2017;14(2):9-12. <https://doi.org/10.3126/njh.v14i2.18496>
- Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1533]. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-791. <https://doi.org/10.1183/09031936.00222511>
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-544. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>
- Tsai LL, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Physical activity levels improve following discharge in people admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(1):23-32. <https://doi.org/10.1177/1479972315603715>
- Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W, Troosters T. The effects of a physical activity counseling program after an exacerbation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:136. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0126-8>
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George's Questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-125. <https://doi.org/10.1590/S0102-3586200000300004>
- Carter R, Holiday DB, Grothues C, Nwasuruba C, Stocks J, Tiep B. Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22(4):298-308. <https://doi.org/10.1097/00008483-200207000-00014>
- Tavares Ldos A, Barreto Neto J, Jardim JR, Souza GM, Hlatky MA, Nascimento OA. Cross-cultural adaptation and assessment of reproducibility of the Duke Activity Status Index for COPD patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):684-691. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600002>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717>



20. Devereux RB, Alonso SR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-458. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
21. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
22. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice [published correction appears in *Eur J Echocardiogr.* 2011 Aug;12(8):642]. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645-658. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/eq056>
23. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
24. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998.
25. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects [published correction appears in *Braz J Med Biol Res.* 2010 Mar;43(3):324]. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(11):1080-1085. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>
26. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *Chest.* 1991;99(3):715-723. <https://doi.org/10.1378/chest.99.3.715>
27. Pelà G, Li Calzi M, Pinelli S, Andreoli R, Sverzellati N, Bertorelli G, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1015-1022. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102831>
28. Heubel AD, Roscani MG, Kabbach EZ, Agnoletto AG, Camargo PF, Dos Santos PB, et al. Left Ventricular Geometry in COPD Patients: ARE THERE ASSOCIATIONS WITH AIRFLOW LIMITATION, FUNCTIONAL CAPACITY, AND GRIP STRENGTH?. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):341-344. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000483>
29. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, Papila N, Ozyigit T, Celikel T, et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(4):324-331.
30. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360:j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>
31. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):633-639. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.118526>
32. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax.* 2006;61(4):354-361. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041830>
33. Louvaris Z, Zakyntinos S, Aliverti A, Habazettl H, Vasilopoulou M, Andrianopoulos V, et al. Heliox increases quadriceps muscle oxygen delivery during exercise in COPD patients with and without dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol (1985).* 2012;113(7):1012-1023. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00481.2012>
34. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houtz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest.* 2007;131(4):1050-1057. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2245>
35. Grossman W, McLaurin LP, Moos SP, Stefadourous M, Young DT. Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle. *Circulation.* 1974;49(1):129-135. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.49.1.129>
36. Darahim K. Usefulness of right atrial volume index in predicting outcome in chronic systolic heart failure. *J Saudi Heart Assoc.* 2014;26(2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2013.09.002>
37. Barmeyer A, Müllerleile K, Mortensen K, Meinertz T. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail Rev.* 2009;14(2):125-134. <https://doi.org/10.1007/s10741-008-9105-y>
38. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, Felcar JM, Ribeiro M, Furlanetto KC, et al. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil?. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):280-284. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000197>
39. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(4):784-790. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063810>
40. Agrawal MB, Awad NT. Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):OC01-OC4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13181.6311>