

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO

INFLUÊNCIA DA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO EXERCÍCIO SOBRE A
VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

INFLUENCE OF THE VENTILATORY RESPONSE TO EXERCISE ON THE
VARIABILITY OF VENTILATION IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

NATÁLIA SOUZA GOMES

Anápolis, GO

2023

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO

INFLUÊNCIA DA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO EXERCÍCIO SOBRE A
VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

NATÁLIA SOUZA GOMES

Dissertação apresentada à Universidade
Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
para obtenção do título de Mestre em
Movimento Humano e Reabilitação.

Orientador: Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Coorientador: Dr. Alberto Souza de Sá Filho

Anápolis, GO

2023

FOLHA DE APROVAÇÃO

INFLUÊNCIA DA RESPOSTA VENTILATÓRIA AO EXERCÍCIO SOBRE A VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

NATÁLIA SOUZA GOMES

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação
em Movimento Humano e
Reabilitação - PPGMHR da
Universidade Evangélica de
Goiás - UniEVANGÉLICA
como requisito parcial à
obtenção do grau de MESTRE.

Aprovado em 15 de dezembro de 2023.

Banca examinadora

Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Prof. Dr. Vinicius Zacarias Maldamer da Silva

Prof. Dr. Sergio Ricardo Menezes Mateus

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de estar realizando um mestrado, sonho que nasceu ao longo dos anos, e com a permissão de Deus, estou aqui realizando mais um sonho, agradeço por ter me sustentado e ter me dado força e sabedoria ao longo do meu caminho na vida. Um agradecimento especial ao meu orientador, Dr. Gaspar, que teve muita paciência e compreensão com a minha rotina, me deu apoio e me acolheu durante o mestrado, um professor que tenho muita admiração. Agradeço ao meu namorado Gustavo, por estar ao meu lado e me auxiliando, as minhas filhas Thamires e Sarah, são por vocês que eu sempre tento fazer o meu melhor. Agradeço aos meus familiares e amigos por todo apoio e compreensão.

RESUMO

Introdução: A limitação do fluxo de ar expiratório é uma característica marcante em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) limitando sua capacidade ao exercício. Relatos na literatura tem demonstrado que essa combinação pode ser responsável por alteração do comportamento da resposta ventilatória durante exercício.

Objetivos: Investigar se a inalação de Heliox normóxico pode melhorar a variabilidade da ventilação minuto ($\dot{V}_E$) em pacientes com DPOC estáveis clinicamente (**estudo 1**); e analisar se o aumento do intercepto do $\dot{V}_E$ - $\dot{V}_{CO_2}$ poderia estar associado a um maior aumento na variabilidade da ventilação ($\dot{V}_E$) e, conseqüentemente, a uma redução na tolerância ao exercício (**estudo 2**).

Métodos: No estudo 1, os participantes foram submetidos a testes cardiopulmonares incrementais até o limite de tolerância e submetidos a 2 testes de carga constante (80% da carga máxima), randomizados com uso de Heliox ou ar ambiente. No estudo 2, realizou-se teste cardiopulmonares incrementais para analisar as respostas da ventilação durante o exercício, $\dot{V}_E$ o consumo de oxigênio e a tolerância ao exercício.

Resultados: O estudo 1 demonstrou que as respostas de variabilidade da ventilação aumentaram significativamente com inalação de Heliox em comparação com o ar ambiente. O estudo 2 sugere que o aumento do intercepto da $\dot{V}_E$ - $\dot{V}_{CO_2}$ correlacionou-se com a tolerância ao exercício e maior $\dot{V}_E$.

Conclusão: Os dados dos estudos demonstram que a respiração com Heliox pode beneficiar os pacientes com DPOC, e que o aumento do intercepto da $\dot{V}_E$ - $\dot{V}_{CO_2}$ altera significativamente a tolerância ao exercício, assim como a variabilidade da ventilação.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Capacidade de Exercício; Tolerância ao Exercício; Resposta Ventilatória.

ABSTRACT

Introduction: The limitation of expiratory airflow is a prominent characteristic in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), limiting their exercise capacity. Reports in the literature have demonstrated that this combination may be responsible for alterations in the behavior of the ventilatory response during exercise.

Objectives: To investigate whether the inhalation of normoxic Heliox can improve the variability of minute ventilation ($\dot{V}'_E$) in patients with clinically stable COPD (study 1); and to analyze if the increase in the $\dot{V}'_E$ - $\dot{V}'_{CO_2}$ intercept could be associated with a greater increase in the ventilation variability ($\dot{V}'_E$), and consequently, a reduction in exercise tolerance (study 2).

Methods: In study 1, participants underwent incremental cardiopulmonary tests to the limit of tolerance and were subjected to 2 constant load tests (80% of maximum load), randomized with the use of Heliox or ambient air. In study 2, incremental cardiopulmonary tests were conducted to analyze the ventilatory responses during exercise, $\dot{V}'_E$, oxygen consumption, and exercise tolerance.

Results: Study 1 demonstrated that the responses of ventilation variability significantly increased with Heliox inhalation compared to ambient air. Study 2 suggests that the increase in the $\dot{V}'_E$ - $\dot{V}'_{CO_2}$ intercept correlated with exercise tolerance and greater $\dot{V}'_E$.

Conclusion: The data from the studies demonstrate that breathing with Heliox can benefit patients with COPD, and that the increase in the $\dot{V}'_E$ - $\dot{V}'_{CO_2}$ intercept significantly alters exercise tolerance, as well as ventilation variability.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exercise Capacity; Exercise Tolerance; Ventilatory Response.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA	16
2.2. INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO NO DPOC	18
2.3. A INTERVENÇÃO COM HELIOX.....	19
2.4 VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO.....	20
2.5 EFICIÊNCIA DA VENTILAÇÃO.....	23
3. OBJETIVOS	26
4. METODOLOGIA	27
5. ESTUDO 1.....	28
5.1 INTRODUÇÃO.....	28
5.2 MÉTODOS.....	29
5.3 RESULTADOS.....	32
5.4 DISCUSSÃO.....	33
5.5 CONCLUSÃO.....	35
5.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
6. ARTIGO 2.....	41
6.1 INTRODUÇÃO.....	41
6.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	43
6.3 RESULTADOS.....	47
6.4 DISCUSSÃO.....	49
6.5 CONCLUSÃO.....	53
6.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
8. REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO.....	64
9. ANEXOS.....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O reflexo simpatoneural de controle da distribuição de fluxo no exercício dinâmico: vasoconstrição adrenérgica da microvasculatura muscular periférica com o intuito de manter a perfusão diafragmática sob condições de elevado trabalho ventilatório.

Figura 2. Um exemplo de oscilação da ventilação durante exercício incremental.

LISTA DE ABREVIATURAS

AR: ar ambiente	RR: frequência respiratória
BD: broncodilatador	SpO ₂ : saturação periférica da oxihemoglobina
Ca: conteúdo arterial (mL.dL ⁻¹)	SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
CaO ₂ : conteúdo arterial de oxigênio	TE: tempo expiratório
CO ₂ : monóxido de carbono	TECC: teste de exercício carga constante
CO ₂ CR: taxa constante de saída de CO ₂	TECP: teste de exercício cardiopulmonar
CVF: capacidade vital forçada	TI: tempo inspiratório
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica	Tlim: limite de tolerância
f: frequência respiratória (irpm)	VC: volume corrente
FC: frequência cardíaca (bat.min ⁻¹)	VCO ₂ : liberação (produção) de CO ₂ (mL.min ⁻¹ ,STPD)
HD: hiperinsuflação dinâmica	VE: volume minuto expirado (L.min ⁻¹ , BTPS)
He: hélio	VEF ₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo (L, BTPS)
NIRS: espectroscopia por raios <i>quasi</i> -infravermelho (<i>near-infrared spectroscopy</i>)	VO ₂ : captação (consumo) de VO ₂ (mL.min ⁻¹ , STPD)
O ₂ : oxigênio	VPEF: volume pulmonar expiratório final (L, BTPS)
O ₂ DEL: dinâmica do fornecimento de oxigênio	VVM: ventilação voluntária máxima (ηvE): eficiência ventilatória
O ₂ -N ₂ : Heliox	
Pa: pressão parcial gasosa arterial (mmHg ou kPa)	
PA: pressão alveolar (mmHg ou kPa)	
PaO ₂ : pressão parcial de O ₂ dissolvida no sangue arterial	
PETO ₂ : pressão parcial final de O ₂	
PETCO ₂ : pressão parcial final de CO ₂	
QO ₂ : consumo periférico de O ₂ (mL.min ⁻¹ , STPD)	
Qm: fluxo sanguíneo muscular	
QT: débito cardíaco (L.min ⁻¹)	

1. INTRODUÇÃO

A intolerância ao exercício físico constitui aspecto central das doenças que afetam principalmente os pulmões. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), está associada com a progressiva intolerância ao exercício (1) e, conseqüentemente, maior mortalidade (2). Os determinantes fisiopatológicos fundamentais são tradicionalmente relacionados a um crônico desbalanço entre as necessidades ventilatórias elevadas e a reduzida capacidade de atendê-las (3). Pacientes com DPOC comumente apresentam o fenômeno de hiperinsuflação dinâmica (HD), com um progressivo aprisionamento aéreo e elevação do volume pulmonar expiratório final (VPEF). Embora a natureza exata destes ajustes ainda seja desconhecida, é provável que o mecanismo básico seja tempo-dependente, com o aumento da resistência ao fluxo aéreo, e a perda da elastância pulmonar, determinando um tempo expiratório progressivamente insuficiente para a expiração do volume previamente inalado (4).

Novas linhas de evidências demonstraram, nas últimas duas décadas, que outros aspectos, além da limitação ventilatória, estão associados com a redução na tolerância ao esforço em DPOC (5). O comprometimento da musculatura periférica, em particular, vem sendo sistematicamente descrito em pacientes com DPOC (5-9). Diversos mecanismos poderiam estar envolvidos na disfunção e atrofia muscular esquelética: destreinamento, estado pró-inflamatório sistêmico, estresse oxidativo, alterações nutricionais, uso de medicamentos e, em particular, hipóxia tissular crônica - seja por redução do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e/ou perfusão periférica insuficiente para as demandas energético-metabólicas (6-9). Independente do mecanismo exato, cerca de 2/3 dos pacientes com DPOC, interrompem o exercício com “dor muscular” como sintoma limitante ou adjuvante (10). Com bases nestas evidências, a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* consideraram a disfunção muscular esquelética como alvo prioritário de pesquisa clínica na DPOC (11).

No início do exercício físico, sinais provenientes da musculatura em atividade, regulam o fluxo local para prover as necessidades de oxigenação frente a variações ainda discretas da pressão arterial média. Nos primeiros segundos da transição repouso-exercício há um efeito mecânico direto das oscilações de pressão intramuscular, com a contração condicionando um gradiente arterial médio-capilar final capaz de promover o aumento da velocidade e da quantidade de fluxo (12). Posteriormente, vasodilatadores locais como acetilcolina, óxido nítrico e, em especial, adenosina, provavelmente assumem um papel relevante. Entretanto, com a progressão do exercício físico e, particularmente nas condições em que há recrutamento de maior massa muscular (por exemplo, adicionando exercício com os membros superiores), ocorre aumento da resistência vascular dos membros inferiores, quase certamente associado com o incremento da atividade simpatoneural local (12). Com a progressão do esforço, haverá aumento do trabalho ventilatório durante o exercício dinâmico requerendo cerca de 10-15% do consumo de oxigênio (VO_2) corporal em indivíduos atletas (13), podendo atingir valores de 40-55% em pacientes com DPOC (13). Desta forma, podemos dizer que cerca de 40-55% do débito cardíaco pode ser redirecionado, dos músculos periféricos em atividade, para atender as necessidades metabólicas elevadas do diafragma e da musculatura acessória (13).

Nesse sentido, o diafragma e os músculos respiratórios apresentam elevada capacidade oxidativa, especialmente nos pacientes com DPOC (14). Consequentemente, estes são especialmente sensíveis aos efeitos vasodilatadores locais e sistêmicos. De fato, a maior capacidade oxidativa do diafragma implica numa maior habilidade em sustentar atividade aeróbia antes do desencadeamento dos reflexos simpáticos de redistribuição do fluxo. Diante desta linha de raciocínio, tem sido demonstrado que a redução do fluxo sanguíneo para os membros inferiores ocorre após elevação do trabalho respiratório, mas não com o aumento do trabalho dos membros superiores (15-20). Tais achados levantam a intrigante hipótese da presença de uma hierarquia na distribuição do fluxo sanguíneo no exercício, com a preservação da bomba

ventilatória sendo de precípua importância em relação à musculatura apendicular. Neste contexto, St Croix e colegas (19) e Sheel e colaboradores (20) demonstraram aumento significativo da atividade neural simpática muscular periférica com o aumento da carga de trabalho da musculatura respiratória. Tal achado relacionou-se ao acúmulo diafragmático de metabólitos finais – o chamado reflexo simpatoneural de redistribuição de fluxo (21). Nestas circunstâncias, parece haver vasoconstrição adrenérgica na musculatura dos membros, mediada pela estimulação metabólica de pequenas fibras aferentes dos tipos III e IV provenientes da musculatura respiratória, especialmente do diafragma (**Figura 1**).

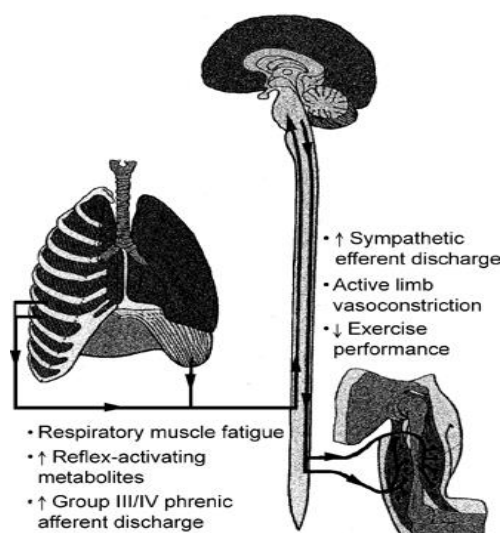


Figura 1. O reflexo simpatoneural de controle da distribuição de fluxo no exercício dinâmico: vasoconstrição adrenérgica da microvasculatura muscular periférica com o intuito de manter a perfusão diafragmática sob condições de elevado trabalho ventilatório.

Portanto, no exercício intenso, a limitação ao incremento adicional do débito cardíaco condicionaria uma situação de ativa competição entre as musculaturas respiratória e periférica pelo fluxo disponível, elevando

sistematicamente o trabalho ventilatório. Consistente com tal hipótese, a redução do trabalho respiratório, poderia atenuar a resposta da ventilação (22).

A variabilidade da ventilação está em destaque como parâmetro para avaliação de oscilações ventilatórias durante o exercício, observada a partir da análise de *Poincaré*, onde SD_1 (desvio padrão 1) e SD_2 (desvio padrão 2) serão estudadas, SD_1 é a dispersão de pontos de dados em curto prazo e SD_2 descreve a dispersão de pontos a longo prazo. Indivíduos com DPOC apresentam mais oscilações ventilatórias, com uma maior variabilidade da frequência respiratória e variação do volume corrente, justificada pelo acometimento multifatorial da DPOC. A presença desse padrão, sugere maior trabalho muscular ventilatório, e influência na dispneia e na tolerância ao exercício (23).

Outra ferramenta para análise do prognóstico em pacientes com DPOC que tem sido descrita é a eficiência ventilatória, ela é determinada pela ventilação minuto ($V'E$) e pela produção de dióxido de carbono ($V'CO_2$), conhecida como $V'E-V'CO_2$ (equivalente ventilatório de dióxido de carbono), ela analisa as alterações respiratórias e cardiovasculares, além de demonstrar prognóstico. Pacientes que não apresentam uma eficiente absorção de oxigênio, possui dificuldade respiratória, e essa resposta está associada a um aumento da inclinação da reta do $V'E-V'CO_2$, também chamado como $V'E-V'CO_2$ slope, que também pode se dividir em $V'E-V'CO_2$ nadir, que durante o exercício o VD/VT chega ao seu valor mais baixo (nadir) e $V'E-V'CO_2$ intercept, que é a interceptação no eixo y da relação $V'E-V'CO_2$ (ou seja, $V'E$ quando $V'CO_2 = 0$) (24-27).

Neste estudo iremos abordar sobre um novo índice de eficiência ventilatória (ηVE), já é sabido algumas limitações do $V'E-V'CO_2$, entre elas: (i) restrições mecânicas ventilatórias na redução da inclinação $V'E-V'CO_2$, (ii) aplicação imprecisa da regressão linear para uma função quadrática, (iii) efeitos de hiperventilação primária, (iv) acidose grave pode aumentar a inclinação do $V'E-V'CO_2$ em um nível comparado a doença cardiopulmonar (inclinação acima de 35) em atletas (28). Diante disso, nos últimos anos tem se estudado o efeito

da eficiência ventilatória demonstrada pela seguinte fórmula: $\eta_{VE} = (\dot{V}CO_2 - \log \dot{V}_E \text{ inclinação} / \dot{V}CO_2 - \log \dot{V}_E \text{ max}) * 100$, e o método aqui apresentado é uma alternativa ao $V'E-V'CO_2$ slope, que demonstraria uma verdadeira “eficiência ventilatória” (28).

A partir disso, estudos tem focado atenção em estratégias capazes de reduzir o trabalho ventilatório, gerando uma menor HD através da inalação de Heliox. O Heliox (79%He-21%O₂), em particular, combina efeitos favoráveis na mecânica pulmonar (por exemplo, esvaziamento pulmonar mais rápido e turbulência de fluxo reduzida)¹⁵, troca gasosa pulmonar e uma melhora da hemodinâmica central (29).

Curiosamente, dados recentes demonstraram que o uso de Heliox reduziu o desconforto nas pernas em um determinado nível de exercício submáximo em pacientes com DPOC, um achado que pode estar relacionado ao aumento do O₂DEL (oferta de O₂) apendicular. Nesse contexto, levantamos a hipótese de que parte dos efeitos benéficos do Heliox na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC poderia ser atribuída ao aumento do O₂DEL para os músculos em atividade com consequente melhora na utilização de O₂ (O₂UTIL). Nós raciocinamos que a confirmação desta hipótese não apenas lançaria nova luz sobre a controvérsia em curso sobre os principais mecanismos de intolerância ao exercício na DPOC¹⁻³, mas também forneceria uma justificativa científica para intervenções “mecânicas respiratórias” com potencial para melhorar O₂DEL para os músculos apendiculares (29).

Portanto, esta dissertação de mestrado tem por objetivo analisar os efeitos da inalação do Heliox sobre o comportamento da variabilidade da ventilação em pacientes com DPOC, bem como verificar se o aumento do intercepto do $V'E-V'CO_2$ pode estar correlacionado ao aumento da variabilidade da ventilação e intolerância ao exercício nesses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – Conceito e Epidemiologia

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição respiratória comum, se caracteriza com limitação ao fluxo aéreo, tosse e dispneia. É uma síndrome crônica e progressiva. A DPOC está entre as principais causas de morte no mundo, antes da pandemia pelo COVID-19, era a terceira principal causa de morte no mundo. Aproximadamente 10 por cento dos indivíduos com 40 anos ou mais têm DPOC, embora a prevalência varie entre países e aumente com a idade. Tem maior prevalência na região das Américas. Devido a sua alta prevalência, a DPOC causa uma superutilização dos recursos em saúde, os investimentos são destinados ao tratamento, reabilitação e hospitalizações (30-32).

A Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease (GOLD), define DPOC com uma “condição pulmonar heterogênea caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, tosse, expectoração, exacerbações) devido a anormalidades das vias aéreas (bronquite, bronquiolite) e/ou alvéolos (enfisema) que causam persistente, obstrução muitas vezes progressiva ao fluxo aéreo” (30).

A limitação ao fluxo de ar é causada por uma capacidade ineficaz ao expirar, a gravidade e a presença de limitação ao fluxo aéreo são avaliadas pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a razão entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (CVF). O principal fator de risco é o tabagismo, mas pode ocorrer devido às exposições inalatórias (fumaça e poeira), isso explica os casos de indivíduos que nunca fumaram, mas desenvolvem DPOC, e fatores genéticos (31-32).

A espirometria é o exame de escolha para o diagnóstico de DPOC, realizamos espirometria antes e após a administração de um broncodilatador (por exemplo, Salbutamol), para determinar se há limitação ao fluxo aéreo, se é parcial ou totalmente reversível com o uso do broncodilatador. A limitação

irreversível ou apenas parcialmente reversível com o uso de broncodilatador, é uma característica da DPOC. O Gold define limitação ao fluxo aéreo sendo estabelecido por um VEF_1 pós-broncodilatador/ $CVF < 0,7$ como limitação irreversível ao fluxo aéreo (32).

Várias estratégias têm sido desenvolvidas para categorizar os indivíduos, para auxiliar no manejo e prognóstico da doença, mas atualmente tem sido reconhecido que outros aspectos podem influenciar no prognóstico, e tem se ponderado apenas os valores espirométricos. Outros aspectos a se analisar são a presença de comorbidades, risco de exacerbações e gravidade dos sintomas. O comprometimento do exercício é um forte sinal do estado geral de saúde e um preditor de prognóstico na DPOC (31-32).

O primeiro passo é classificar os pacientes com DPOC, o GOLD (2023) recomenda o diagnóstico de DPOC com base nos sintomas e utilizando a relação $VEF_1/CVF < 0,7$, e o GOLD classifica em quatro graus: GOLD 1 (doença leve): $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto, GOLD 2 (doença moderada): VEF_1 entre 50 e 80 por cento do previsto, GOLD 3 (doença grave): VEF_1 entre 30 e 50 por cento do previsto, GOLD 4 (doença muito grave): $VEF_1 < 30\%$ do previsto.

Uma segunda classificação é a Escala CAT (CPOD Assessment Tool), que classifica em graus de intensidades de sintomas, quando mais leves os sintomas, mais próximo do valor 1, e quanto mais intensos, mais próximos do valor de 5. Também podemos classificar os sintomas de dispneia com a Escala mMRC (modified Mecial Research Council), sendo graduado em graus de 0 (falta de ar aos exercícios extenuantes) ao grau 4 (falta de ar aos mínimos esforços). E o GOLD (2023) trouxe o estadiamento clínico, que pode ser classificado em 3 estágios (A), (B) e (E), levando em consideração o CAT ou mMRC, exacerbações no ano e classificação GOLD pelo VEF_1 (30).

O Índice de BODE é outro sistema para avaliação de prognóstico no DPOC, ele é calculado com base no IMC, VEF_1 , escore de dispneia e capacidade ao exercício. E tem sido utilizado para calcular o risco de morte em indivíduos com DPOC. No mundo todo, as mortes por DPOC aumentaram 23% de 1990 a 2017, e atualmente há cerca de 3 milhões de mortes por DPOC por ano (32).

A hipoxemia crônica tem sido outro fator significativo relacionado à maior mortalidade nestes pacientes, de maneira que estudos de coorte que avaliaram pacientes com diversos níveis de gravidade, consideraram a presença de oxigenoterapia, tanto domiciliar prolongado, quanto em repouso, noturno ou exercício, como um fator independente de letalidade. Já em estudos que incluíram apenas pacientes hipoxêmicos, foi demonstrado que embora em uso de oxigênio domiciliar prolongado, estes pacientes apresentaram 50% de taxa de sobrevida em 2 anos, sendo a idade e a $\text{PaO}_2 < 65\text{mmHg}$ após uso agudo de oxigênio, considerados previsores independentes de mortalidade. Mais recentemente, em dois centros hospitalares de São Paulo, Machado e cols. demonstraram que a mediana da taxa de sobrevida situou-se em torno de três anos, sendo o IMC, a PaO_2 , além do sexo feminino, os marcadores independentes de letalidade, apesar do uso do oxigênio domiciliar prolongado (33-35).

Estes dados alertam para que em pacientes com doença mais avançada, há outros fatores (além do VEF_1 , dispneia e IMC) previsores de letalidade, tais como comorbidades não tratadas, hipoxemia e baixa tolerância ao exercício. Diante disto, estes fatores, uma vez corrigidos ou minimizados, poderiam promover melhora substancial da morbimortalidade. Portanto, uma maior atenção ao paciente com DPOC grave e muito grave, através de uma abordagem terapêutica mais abrangente e individualizada, se mostra essencial (36).

2.2. Intolerância ao exercício no DPOC

A intolerância para atividades físicas constitui um aspecto central da DPOC, estando associada com progressiva incapacidade, e maior mortalidade. A compreensão dos diversos fatores fisiopatológicos envolvidos na limitação física destes pacientes tem, portanto, um papel fundamental na busca de novas estratégias que superem tal limitação (36).

Embora a redução da tolerância ao exercício na DPOC seja multifatorial, a característica primordial é a limitação ventilatória, que compõe o aumento de sua demanda, associado à reduzida capacidade de atendê-la. Nesse contexto, a resposta ventilatória durante exercício encontra-se elevada, por conta da maior relação do volume espaço morto/volume corrente (VEM/VC), com tendência de ao esgotamento da reserva funcional, indicada pela relação ventilação minuto de pico/ventilação voluntária máxima (VE/VVM) > 0.8. Como a limitação ventilatória ocorre precocemente, vários pacientes terminam o esforço máximo com uma considerável reserva cronotrópica, não alcançando 85% da frequência cardíaca máxima prevista para idade (6). A limitação ventilatória foi posteriormente associada a maior taxa de trabalho sustentável em testes de carga constante, comprovando ser este um dos principais fatores limitantes ao exercício destes pacientes (36-37).

2.3. A intervenção com Heliox

O hélio foi descoberto de forma independente pelo francês Pierre Janssen e pelo inglês Norman Lockyer, ao observarem um espectro da luz do sol, de coloração amarelada, durante um eclipse solar no ano de 1868. Foi concluído que se tratava de um elemento químico desconhecido, sendo nomeado como Helios, em referência ao sol. Assumindo este elemento como sendo um metal, denominou-se de helium. O hélio foi isolado de minerais terrestres pela primeira vez por Ramsay em 1895 (37), sendo mais encontrado nos EUA, Rússia e Oriente Médio. O hélio (He, símbolo químico) é um dos gases nobres, de número 2 da tabela periódica, monoatômico, com peso molecular de 4g/mol, considerado baixo. É um gás biologicamente inerte, de baixa densidade e possui alta taxa de difusão (38-39).

Após a sua descoberta, os primeiros artigos científicos em relação ao seu uso terapêutico foram publicados em 1934, 1935 e 1936 por Alvan Barach, que propôs a utilização da mistura do hélio com oxigênio em processos

obstrutivos respiratórios, após verificação de sua não-toxicidade. Esta mistura, conhecida como Heliox, foi estudada nas décadas seguintes, no contexto fisiológico respiratório (resistência de vias aéreas, máxima alça fluxo-volume, mecânica da respiração, volumes pulmonares estáticos e exercício e só voltou a despertar interesse terapêutico no final da década de 80, com estudos que avaliaram os efeitos do Heliox na: (i) insuficiência respiratória aguda (mal asmático, crupe e obstrução de vias aéreas superiores); (ii) no carreamento de medicações inalatórias na asma e radiofármacos na cintilografia pulmonar de ventilação e; (iii) na terapia de emergência e intensiva, de pacientes com exacerbação da DPOC (39).

O Heliox ajuda a reduzir o trabalho de respiração em pacientes com DPOC devido às suas propriedades físicas. A baixa densidade do hélio permite que ele atravesse as vias aéreas com menor turbulência, facilitando o fluxo laminar e minimizando a pressão das vias aéreas. Isso resulta em uma diminuição da resistência respiratória e do esforço respiratório, o que pode aliviar a dispneia em pacientes com DPOC. Além disso, o Heliox pode aumentar a taxa de difusão para o gás carbônico, em função de sua alta difusibilidade, o que também pode contribuir para a redução do trabalho respiratório. O uso de Heliox como veículo de nebulização na cintilografia pulmonar de crianças e adolescentes com DPOC também promove uma melhor dispersão e distribuição do radioaerossol, o que pode ser benéfico para o tratamento da doença (40-43).

2.4. Variabilidade da ventilação

A resposta da ventilação durante o exercício tem sido amplamente estudada (44-46), principalmente após o desenvolvimento de instrumentos eficazes. O teste de exercício cardiopulmonar incremental tem mostrado um comportamento da ventilação curvilíneo quando se usa intensidade acima do limiar anaeróbico (47). A relação da curva ventilação *versus* tempo em algumas condições como na IC e/ou na DPOC não obedecem estritamente a este padrão

fisiológico e podem exibir oscilações, inconstantes na resposta da ventilação, podendo haver variação de volume corrente e de frequência respiratória. A presença de oscilações ventilatórias durante o teste cardiopulmonar, tem sido denominada de oscilação da ventilação do exercício, ou ventilação periódica, a qual tem sido caracterizada como um aumento da variabilidade da ventilação (ver Figura 1). Esse comportamento demonstra uma variação cíclica da resposta da ventilação sem que haja interposição de apneia, como se pode verificar na figura 1.

Essa resposta tem sido considerada como um importante marcador preditor de desfecho adverso cuja prevalência pode variar de 25 a 31% dos pacientes com IC, 30-40% na DPOC e podendo chegar até 50% em pacientes *overlap* dependendo dos critérios utilizados para defini-la (48) e independentemente da presença de outros clássicos parâmetros prognósticos (49).

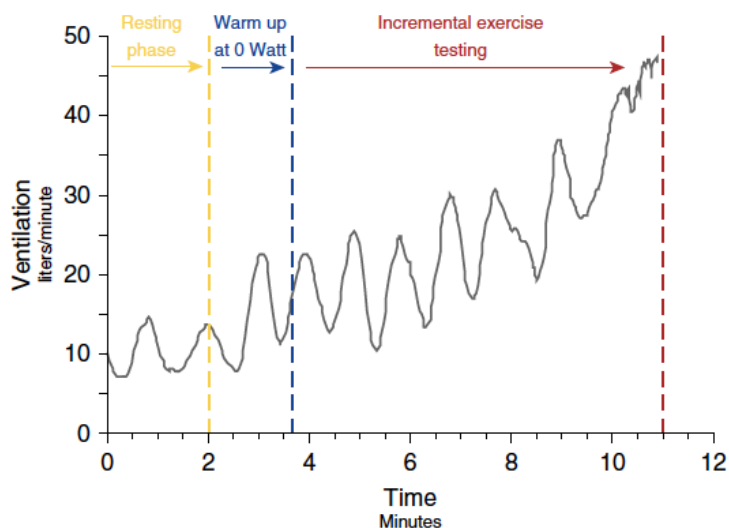


Figura 2. Um exemplo de oscilação da ventilação durante o exercício incremental na insuficiência cardíaca crônica por fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida. O eixo x indica o tempo em minutos dividido em três fases: Estágio de repouso de 2 minutos, segmento de aquecimento

de 2 minutos a 0 W e fase de exercício incremental. Fase de repouso: ventilação minuto medida durante a fase de repouso, na posição sentada. Aquecer em 0 Watt: fase de pedalada a 0 W, antecipando o período de exercício incremental. Exercício incremental teste: o período de exercício em uma bicicleta. Para pacientes com insuficiência cardíaca, um protocolo de rampa é usado com incrementos de 10 W a cada 1 minuto. Eixo y: a ventilação minuto foi medida durante três fases (49-50).

A detecção desse comportamento não é exclusiva da IC. Estudos tem demonstrado detecção em pacientes com DPOC (50) e aqueles com a síndrome de overlap (51), afetando a eficiência da ventilação (52-54). A presença da oscilação da ventilação, ou seja, aumento da variabilidade da ventilação, pode repercutir um aumento no trabalho da ventilação, o qual tem sido evidente através de um padrão de ventilação menos eficiente, o que sugere um maior trabalho muscular respiratório e, portanto, um maior VO_2 relacionado à respiração (55). A presença desse padrão influencia negativamente a dispneia e ao desempenho do exercício em pacientes com IC e DPOC (51).

A análise da variabilidade da ventilação tem sido proposta por meio da análise de *Poincaré* (21). Análise de *Poincaré* quantifica a variabilidade de curto (SD_1) e longo prazo (SD_2) de um sinal e pode fornecer uma alternativa para identificar e quantificar padrões respiratórios de exercício instáveis. A avaliação da variabilidade dos parâmetros ventilatórios por meio de técnicas de domínio do tempo, como a análise de *Poincaré*, tem complementado os métodos atuais de identificação de variabilidade da ventilação e pode fornecer uma ferramenta para quantificar objetivamente esse fenômeno.

Estudos têm demonstrado que a análise de *Poincaré* é um método geométrico e não linear usado para visualizar e quantificar a correlação entre dois pontos de dados consecutivos em uma série temporal (56-57). Os gráficos de *Poincaré* exibem o ponto de dados atual (n) em relação ao próximo ponto de dados ($n + 1$) em um gráfico de dispersão. A utilidade clínica da análise de *Poincaré* foi bem estabelecida no estudo da variabilidade da ventilação (19-21).

2.5. Eficiência da ventilação

Durante o exercício, a ventilação ($\dot{V}_E$) aumenta proporcionalmente à demanda metabólica [ou seja, produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$)] para manter o equilíbrio ácido-base. A resposta do $\dot{V}_E$ relativo ao $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), que se diz refletir a eficiência ventilatória (58) tornou-se uma ferramenta fisiológica comum e eficaz.

A eficiência da ventilação tem sido avaliada através da relação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ através de três modos diferentes: *slope* (inclinação da reta), intercepto e o nadir (Figura 2).

Durante o exercício incremental, a relação entre $\dot{V}_E$ e $\dot{V}CO_2$ pode ser relatado traçando $\dot{V}_E$ (eixo y) em relação a $\dot{V}CO_2$ (eixo x, Figura 2). A relação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ durante o exercício pode então ser determinada pela análise da inclinação desta linha de regressão (59).

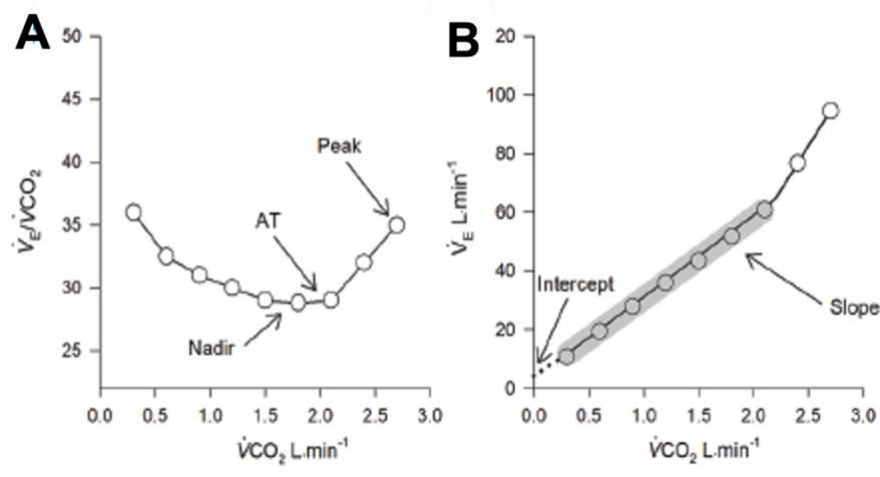


Figura 2. Respostas teóricas do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (A) e da ventilação em relação a produção de $\dot{V}CO_2$ (B). $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; AT = limiar anaeróbico. Os pontos de dados dentro do sombreamento cinza representam os valores usados para calcular a inclinação da linha de regressão (observe que os dois pontos de dados finais foram excluídos do cálculo, pois ocorreram após o ponto de compensação respiratória). A linha tracejada em (B) representa linear interpolação para a interceptação y (60)

Pesquisas anteriores mostraram que a inclinação da relação entre a $\dot{V}_E$ para $\dot{V}CO_2$ os limites normais inferior e superior variam de aproximadamente entre 21 a 31 unidades, respectivamente (61). A inclinação $\dot{V}_E$ para $\dot{V}CO_2$ é considerada um dos indicadores mais robustos de eficiência ventilatória, assumindo que as respostas ventilatórias não são prejudicadas por mecânica ventilatória anormal (52).

Durante exercícios leves a pesados, o $\dot{V}_E$ muda como uma função linear de $\dot{V}CO_2$. É importante ressaltar que em exercícios intensos acima do nível do ponto de compensação respiratório, a $\dot{V}_E$ aumenta desproporcionalmente para $\dot{V}CO_2$ devido à acidose metabólica excessiva. Em indivíduos que toleram altos níveis de exercício, uma inflexão ascendente no $\dot{V}_E$ relativo à resposta do $\dot{V}CO_2$ ocorreria no exercício máximo e inflar a inclinação $\dot{V}_E$ - $\dot{V}CO_2$ se todos os pontos de dados estiverem incluídos análise. Nesses casos, a determinação da inclinação da linha de regressão deve excluir a parte não linear (ou seja, dados após o ponto de compensação respiratória devem ser excluído) (62).

Ao analisar a inclinação $\dot{V}_E$ para $\dot{V}CO_2$ na doença respiratória, como a DPOC, a interpretação torna-se mais complexa. A restrição mecânica respiratória e a limitação do fluxo aéreo são frequentemente observadas nesses pacientes, o que pode atenuar o aumento da ventilação durante o exercício. Como tal, a inclinação $\dot{V}_E$ - $\dot{V}CO_2$ paradoxalmente diminui à medida que a gravidade da DPOC piora (5).

Além da inclinação, a interceptação no eixo y da relação $\dot{V}_E$ - $\dot{V}CO_2$ (ou seja, $\dot{V}_E$ quando $\dot{V}CO_2 = 0$) pode ser determinada a partir a mesma análise de regressão (Figura 2B). Uma interceptação em y elevada é indicativo de um deslocamento para cima em $\dot{V}_E$ para um determinado $\dot{V}CO_2$ e é considerado um índice de eficiência ventilatória em repouso e durante exercícios leves (ou seja, no início de um TCPE) (5). A interceptação em y pode ser uma ferramenta útil no caso de um término prematuro do teste, pois um esforço máximo não é requerido. Pesquisas recentes demonstraram que a interceptação em y pode ajudar a diferenciar os padrões de TCPE entre DPOC e IC com sintomas sobrepostos (ou seja, dispneia e intolerância ao exercício), uma vez que os

pacientes com DPOC demonstram consistentemente uma elevada interceptação y, em comparação com IC (5).

Geralmente, na transição de intensidade leve para moderada do exercício, a PaCO_2 permanece constante ou aumenta ligeiramente, enquanto VD/VT diminui. Como resultado, a relação $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ é elevada durante exercício leve no início de um TCPE e diminui progressivamente em conjunto com VD/VT ao seu valor mais baixo (nadir) imediatamente antes do ponto de compensação respiratória.

O nadir $\text{VE/VC}\text{O}_2$ é frequentemente considerado a avaliação mais precisa da eficiência ventilatória, pois ocorre independentemente (1) do excesso de resposta $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ à baixa intensidade exercício e (2) acidose metabólica e compensação respiratória durante o exercício pesado (5). Em indivíduos saudáveis, o $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ correspondente ao nadir e o $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ no limiar anaeróbico são frequentemente semelhantes (Figura 2). O nadir $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ aumenta progressivamente com idade e é anormalmente alto em cardiocirculatório e respiratório doença (5). Embora o nadir $\dot{V}_E\text{-}\dot{V}\text{CO}_2$ é altamente reprodutível, pode superestimar a ventilação ineficiência em indivíduos com baixa tolerância ao exercício e uma duração do teste excessivamente curta durante o TCPE (5).

3 OBJETIVOS

3.2 Objetivo Geral

Analisar os efeitos da inalação do Heliox sobre o comportamento da variabilidade da ventilação em pacientes com DPOC, bem como verificar se o aumento do intercepto do $\dot{V}_E$ - $\dot{V}'CO_2$ pode estar correlacionado ao aumento da variabilidade da ventilação e intolerância ao exercício nesses pacientes.

3.3 Objetivos Específicos

Verificar se a inalação com Heliox está relacionada com melhora da variabilidade da ventilação.

Analisar a variabilidade da ventilação através da análise de *Poincaré* em indivíduos com DPOC comparado com indivíduos controles durante o teste de esforço cardiopulmonar.

Determinar se o aumento do $\dot{V}_E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto pode ser associado com a variabilidade da ventilação e consequentemente com a redução do $\dot{V}_E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia seguirá as normas do Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação, através da inclusão dos estudos publicados e/ou submetidos. Serão apresentados na dissertação dois estudos:

O **estudo 1**, intitulado “Heliox melhora a variabilidade da ventilação-minuto durante o exercício máximo incremental em pacientes com DPOC”, foi aceito/publicado no periódico Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal, com Qualis Capes B2, <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2023.21.1255>

O **estudo 2**, intitulado “Efeito do aumento do intercepto $V'E-V'CO_2$ na variabilidade da ventilação-minuto e na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC” foi submetido no periódico Scandinavian Medicine Science Sports, Qualis Capes A2.

5 ESTUDO 1

HELIOX MELHORA A VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO-MINUTO DURANTE O EXERCÍCIO MÁXIMO INCREMENTAL EM PACIENTES COM DPOC

Natalia S. Gomes, Weder A. Silva, Rafael Pena, Gaspar R. Chiappa*

* Programa em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis – GO, Brasil

5.1 INTRODUÇÃO

A limitação do fluxo expiratório durante o exercício está presente em uma certa fração de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e está associada ao comprometimento do desempenho físico (1-4). A literatura menciona o uso de hélio inspirado, substituindo o nitrogênio, conhecido como Heliox normóxico (5), nesta população. Essa substituição tem sido relatada como capaz de reduzir a turbulência nas vias aéreas de médio a grande calibre, aumentar a taxa de fluxo expiratório e reduzir o trabalho respiratório, o grau de hiperinsuflação dinâmica induzida pelo exercício e a intensidade da dispneia, aumentando assim a tolerância ao exercício (6-10).

Estudos conduzidos pelo nosso grupo (6,11) demonstraram que a melhoria na tolerância ao exercício está associada a um aumento na entrega de oxigênio aos músculos locomotores (por meio do aprimoramento do débito cardíaco), conforme inferido pelo atraso prolongado na constante de cinética da desoxihemoglobina, mostrando um atraso na capacidade de extração periférica, e aumentando o tempo de exercício.

Acreditamos que esses efeitos podem ser parcialmente explicados pela melhoria na variabilidade da ventilação-minuto ($\dot{V}_E$), associada ao

aprimoramento da capacidade metabólica dos músculos esqueléticos (6). A menor resposta ventilatória permite limitar a hiperinsuflação pulmonar dinâmica e reduzir a frequência respiratória (12,13), contribuindo para a diminuição da carga e desconforto respiratórios e melhorando o débito cardíaco (14).

Assim, o principal objetivo do presente estudo foi investigar se o Heliox aumenta a $\dot{V}_E$ durante o exercício cardiopulmonar incremental em pacientes com DPOC normoxêmicos. Além disso, como o papel desse mecanismo durante o exercício máximo não foi previamente examinado e como se espera que o Heliox aumente a tolerância ao exercício (7,8,10), também buscamos investigar a contribuição desse mecanismo na entrega de oxigênio aos músculos das pernas durante o exercício.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Participantes

Para participar do estudo, foi buscado potenciais participantes da pesquisa através de um banco de dados do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Pneumologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Foram detectados treze homens não hipoxêmicos (PaO_2 em repouso > 60 mmHg) com DPOC moderada a grave e estável ($\text{VEF}_1/\text{CVF} < 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 60\%$ do previsto), se voluntariaram para participar do estudo. Os participantes estavam livres de qualquer doença cardíaca e anormalidades musculoesqueléticas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado por escrito. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Universidade Evangélica de Goiás (51596221.4.0000.5076), Brasil.

5.2.2 Protocolo do Estudo

O estudo foi uma investigação cruzada randomizada duplo-cega (participantes da pesquisa e avaliador) que envolveu duas visitas ao laboratório. Durante a primeira avaliação, os pacientes foram submetidos a um teste de função pulmonar e, após 1 hora, o teste cardiopulmonar incremental foi realizado aleatoriamente para a intervenção (79% He-21% O₂) ou ar ambiente (AA). Após 72 horas, o segundo teste cardiopulmonar foi realizado. Os testes de estresse foram realizados com aumentos de ritmo constantes até o limite de tolerância (Tlim, em minutos).

5.2.3 Medidas

5.2.3.1 Testes de função pulmonar

Espirometria, capacidade de difusão pulmonar e volumes pulmonares estáticos por meio da pletismografia corporal foram medidos na linha de base. Os valores registrados foram comparados com os previstos para a população adulta brasileira (15,16). As pressões parciais arteriais de O₂ e CO₂ foram determinadas em condições padrão anaeróbias.

5.2.3.2 Testes de exercício

As respostas metabólicas e ventilatórias padrão foram medidas respiração a respiração usando um sistema calibrado baseado em computador (Sistema CardiO2™, Medical Graphics, St. Paul, MN), conforme estudos anteriores (6,11). A taxa de incremento de potência durante o teste de exercício incremental foi de 5-10 watts/min para fornecer uma duração do teste entre 8-10 minutos. Em cada teste cardiopulmonar de exercício, um eletrocardiograma de 12 derivações foi usado para gravação contínua (Cardioperfect, Welch Allin, EUA) e a frequência cardíaca foi derivada automaticamente. A produção de dióxido de carbono (CO₂), o consumo de oxigênio (V'O₂), o volume corrente (VT) e a frequência respiratória (RR) foram registrados respiração a respiração.

Assumindo que a capacidade pulmonar total (CPT) permanece constante durante o exercício, manobras seriadas de capacidade inspiratória (CI) foram realizadas para estimar a hiperinsuflação dinâmica ($EELV = CPT - CI$, L) (17). O débito cardíaco (QT, L/min) e o volume sistólico (VS, L) foram medidos ao longo do teste de carga constante usando cardiografia por impedância (PhysioFlow PF05TM, Manatec Biomedical, França) (18).

5.2.3.3 Variabilidade da ventilação

Os resultados respiração a respiração da ventilação-minuto ($\dot{V}E$), volume corrente (VT) e frequência respiratória (RR) foram exportados para uma planilha Excel (Microsoft Corporation, EUA). A análise de Poincaré foi realizada para calcular a $v\dot{V}E$ usando um programa R® personalizado (<http://www.R-project.org/>), com porções respiração a respiração para obter valores de SD1 (o comprimento da linha transversal é definido como o SD1 dos dados do gráfico em uma direção perpendicular) e SD2 (o comprimento da linha longitudinal é definido como o SD2 dos dados do gráfico), normalizados pelo número de pontos em $\dot{V}E$ (19-22).

5.2.3.4 Eficiência ventilatória

O novo índice ($n\dot{V}E$, %) foi calculado a partir de um gráfico $\dot{V}CO_2 - \log_{10}\dot{V}E$. O sinal plotado resultante é descrito pela função quadrática $\dot{V}CO_2 = a*\dot{V}E^2 + b*\dot{V}E + c$, com o componente final atuando como uma função linear ($b*\dot{V}E + c$). Chamamos este coeficiente de inclinação (b) de taxa constante de produção de CO_2 (CO_2-CR). Assim, a eficiência ventilatória pôde ser calculada como $n\dot{V}E = (CO_2-CR/MVV \text{ previsto} * 0,22 * 0,863) * 100$ (19,23).

5.2.3.5 Análise Estatística

O software estatístico SPSS versão 26.0 foi utilizado para a análise dos dados (SPSS, Chicago, IL, EUA). Para contrastar as respostas ao exercício dentro dos sujeitos, foram utilizados testes t pareados ou de Wilcoxon, conforme apropriado. Uma análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas foi utilizada para comparar as variáveis fisiológicas. A correlação do momento do produto de Pearson foi utilizada para avaliar o nível de associação entre variáveis contínuas. Os contribuintes mais significativos foram selecionados para uma análise de regressão múltipla passo a passo. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$ para todos os testes. Nós planejamos avaliar 13 pacientes com base em nossos resultados anteriores em um estudo transversal e cruzado similar com heliox em pacientes com DPOC (6).

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Características dos participantes

Os pacientes apresentaram idade de $65,21 \pm 2,91$ anos e índice de massa corporal de $25,42 \pm 4,41$ kg/m², com volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) severo de $36,1 \pm 9,32\%$ do previsto ($1,08 \pm 0,28$ L) ($n = 13$), capacidade vital forçada (CVF) de $65,7 \pm 12,45\%$ ($2,35 \pm 0,43$ L) e capacidade inspiratória (CI) de $70,1 \pm 10,0\%$ ($2,11 \pm 0,26$ L). Como esperado, considerando os critérios de inclusão, todos os pacientes estavam não-hipoxêmicos em repouso.

5.3.2 Efeitos do Heliox durante o exercício

A respiração com Heliox foi associada a aumentos significativos nas variáveis metabólicas e ventilatórias (Tabela 1; $p < 0,01$), sem diferenças no débito cardíaco e volume sistólico. Curiosamente, apenas a variabilidade da ventilação-minuto mudou durante o protocolo (Tabela 2; $p < 0,01$).

A alteração (D) encontrada na variabilidade da ventilação durante a inalação de Heliox em comparação com o ar ambiente mostrou uma correlação positiva com o aumento da carga ($r = 0,603$; $p < 0,01$) e $D nV'E$ ($0,720$; $p < 0,01$).

5.4 DISCUSSÃO

A literatura referente ao Heliox está bem documentada, principalmente sobre o efeito que a mistura de Heliox (79%He-21%O₂) tem na redução do trabalho respiratório e na melhoria da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC (1,6,9,10), e que, além de seus efeitos respiratórios, reduz a intensidade da dispneia (7,9,10,24,25), o Heliox melhora o suprimento e utilização de oxigênio (1,6).

Este é o primeiro estudo a investigar os efeitos do Heliox normóxico nos determinantes da variabilidade ventilatória durante o exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC estável. As principais descobertas inovadoras do presente estudo são que o Heliox: i) aumentou a variabilidade da ventilação-minuto durante a tolerância ao exercício, e ii) aumentou a eficiência da ventilação, como evidenciado pelo aumento na remoção de CO₂ com maior ventilação-minuto. Esses efeitos estão de acordo com descobertas em animais (26), modelos pediátricos de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (26,27), e pacientes adultos com insuficiência respiratória devido à exacerbação da DPOC ou asma (28). Como esperado, o Heliox melhorou a eliminação de CO₂, devido ao aumento no fornecimento de volume corrente, com uma redução significativa na frequência respiratória (29), impactando diretamente a melhoria na eficiência ventilatória.

O ganho na eficiência ventilatória está associado a melhor eliminação de CO₂ por unidade de ar ventilado (23), o que pode depender da melhoria na ventilação por meio da biomecânica aprimorada da respiração. Relatos na literatura demonstram que a inalação de Heliox pode permitir valores de pico mais baixos de pressão respiratória em pacientes com Síndrome do Desconforto

Respiratório Agudo (30). Por outro lado, estudos mostraram que o aumento da ventilação com Heliox está associado à redução na diferença de pressão entre os alvéolos e a boca, que deve ser desenvolvida para gerar um certo fluxo e, conseqüentemente, um menor custo metabólico respiratório. Esse efeito é altamente desejável em indivíduos com DPOC, onde a ventilação pode ser uma limitação no desempenho físico (31). Essa descoberta está associada a características específicas do Heliox, pois estabelece um fluxo ventilatório mais laminar através das pequenas vias aéreas em comparação com o oxigênio (29,32,33). Essas respostas podem estar relacionadas ao efeito do Heliox na redução da resistência ao fluxo de ar (34), aumentando assim a taxa máxima de fluxo expiratório atingível e a expansão máxima do CVF, e, conseqüentemente, aumentando a capacidade ventilatória máxima (6,9,10,24,34,35). Em nosso estudo, observamos esse aumento na resposta ventilatória durante o exercício com Heliox, apesar da falta de melhoria no tempo de tolerância ao exercício e nos escores de dispneia. O aumento do tempo de exercício está diretamente associado a uma maior redução na limitação do fluxo expiratório (6,35).

O efeito do Heliox na V'E foi evidente em nosso estudo. Estudos mostraram que o exercício de alta intensidade com Heliox gera maiores incrementos (36,37), devido ao aumento no VT (38). Vários mecanismos podem estar associados à hiperventilação induzida pelo Heliox (10,38). Alguns autores argumentaram que a baixa PaCO₂ sustentada observada em indivíduos normais se deve, pelo menos em parte, a uma queda na resistência das vias aéreas sob uma taxa respiratória elevada. Em nosso estudo, não medimos a PaCO₂, mas encontramos um aumento maior no VT com Heliox, sem alterações na frequência respiratória. Isso foi evidenciado pelo aumento na razão V'E e V'CO₂. Por outro lado, em nosso estudo, também encontramos uma diminuição no V'CO₂ no pico do exercício. No entanto, não podemos afirmar que houve uma redução no metabolismo devido ao aumento da demanda nos músculos respiratórios e/ou um aumento nos músculos periféricos.

Limitações

O presente estudo foi limitado pelo fato de não avaliarmos a resposta de hiperinsuflação dinâmica durante o exercício, e o efeito do Heliox nos parâmetros gasosos arteriais e na razão VD/VT, embora a literatura já tenha demonstrado esses efeitos. Outra limitação do estudo pode estar relacionada à não aplicabilidade do efeito do Heliox em pacientes com DPOC com doença mais avançada, que não podem tolerar intensidades de exercício mais altas, gerando respostas ventilatórias mais baixas.

5.5 CONCLUSÃO

Em conclusão, a respiração com Heliox pode beneficiar os pacientes com DPOC, melhorando a variabilidade da ventilação e facilitando uma melhor resposta à demanda ventilatória durante o exercício, demonstrada através da melhoria na eficiência ventilatória. Estamos cientes de algumas limitações potenciais de nosso estudo, especialmente em termos de generalização dos resultados para todas as populações de DPOC. No entanto, nossos resultados sugerem que o Heliox pode ser útil, especialmente em pacientes normoxêmicos. Estudos adicionais são necessários para determinar o potencial de melhoria da variabilidade da ventilação nas variáveis clínicas em pacientes com DPOC.

5.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vogiatzis I, Habazettl H, Aliverti A, Athanasopoulos D, Louvaris Z, LoMauro A, et al. Effect of helium breathing on intercostal and quadriceps muscle blood flow during exercise in COPD patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300 (6):R1549-1559.
2. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25 (1):186-199.
3. Macklem PT. Exercise in COPD: damned if you do and damned if you don't. *Thorax* 2005; 60 (11):887- 888.
4. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105 (2):753-755; discussion 755-757.
5. Truebel H, Wuester S, Boehme P, Doll H, Schmiedl S, Szymanski J, et al. A proof-of-concept trial of HELIOX with different fractions of helium in a human study modeling upper airway obstruction. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119 (5):1253-1260.
6. Chiappa GR, Queiroga F, Jr., Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (11):1004-1010.
7. Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (7):763-771.
8. Laude EA, Duffy NC, Baveystock C, Dougill B, Campbell MJ, Lawson R, et al. The effect of helium and oxygen on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (8):865-870.
9. Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos PP, Ginns LC, Systrom DM. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (6):1876-1882.
10. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97 (5):1637-1642.
11. Queiroga F, Jr., Nunes M, Meda E, Chiappa G, Machado MC, Nery LE, et al. Exercise tolerance with helium-hyperoxia versus hyperoxia in hypoxaemic patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42 (2):362- 370.
12. Scorsone D, Bartolini S, Saporiti R, Braido F, Baroffio M, Pellegrino R, et al. Does a low-density gas mixture or oxygen supplementation improve exercise training in COPD? *Chest* 2010; 138 (5):1133- 1139.
13. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced

- hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005; 128 (4):2025-2034.
14. Aliverti A, Macklem PT. The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105 (2):749-751; discussion 755-747.
 15. 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):703-717.
 16. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32 (6):729-737.
 17. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5 Pt 1):1557-1565.
 18. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82 (4):313-320.
 19. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, Spreafico MVP, Mustafa RC, Xavier AW, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med* 2018; 145:101- 109.
 20. Castro RRT, Lima SP, Sales ARK, Nobrega A. Minute Ventilation Variability during Cardiopulmonary Exercise Test is Higher in Sedentary Men Than in Athletes. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109 (3):185-190.
 21. Welch R, Kolbe J, Lardenoye M, Ellyett K. Novel application of Poincare analysis to detect and quantify exercise oscillatory ventilation. *Physiol Meas* 2021; 42 (4).
 22. Fernandes MVS, Muller PT, Santos MCD, da Silva WA, Guntzel Chiappa AM, Chiappa GR. Ventilatory variability during cardiopulmonary exercise test is higher in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease plus heart failure than in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2022; 23 (10):694- 696.
 23. Muller PT, Orro GG, Barbosa GW, Saraiva E. A new ventilatory efficiency index and accuracy for early lung diffusion impairment in non-COPD smokers. *Respir Physiol Neurobiol* 2021; 289:103670.
 24. Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (3):881-885.
 25. Amann M, Regan MS, Kobitarty M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF, et al. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299 (1):R314-324.
 26. Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G, et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (6):524-532.

27. Katz A, Gentile MA, Craig DM, Quick G, Meliones JN, Cheifetz IM. Heliox improves gas exchange during high-frequency ventilation in a pediatric model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (2):260-264.
28. George R, Berkenbosch JW, Fraser RF, 2nd, Tobias JD. Mechanical ventilation during pregnancy using a helium-oxygen mixture in a patient with respiratory failure due to status asthmaticus. *J Perinatol* 2001; 21 (6):395-398.
29. Beurskens CJ, Aslami H, de Beer FM, Vroom MB, Preckel B, Horn J, et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury. *PLoS One* 2013; 8 (10):e78159.
30. Gentile MA. Inhaled medical gases: more to breathe than oxygen. *Respir Care* 2011; 56 (9):1341-1357; discussion 1357-1349.
31. Pecchiari M. Effects of Heliox in Stable COPD Patients at Rest and during Exercise. *Pulm Med* 2012; 2012:593985.
32. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK, Myers TR, Tano BD. The history and physics of heliox. *Respir Care* 2006; 51 (6):608-612.
33. Venkataraman ST. Heliox during mechanical ventilation. *Respir Care* 2006; 51 (6):632-639.
34. Babb TG. Breathing He-O₂ increases ventilation but does not decrease the work of breathing during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (5):1128-1134.
35. Duke JW, Zidron AM, Gladstone IM, Lovering AT. Alleviating mechanical constraints to ventilation with heliox improves exercise endurance in adult survivors of very preterm birth. *Thorax* 2019; 74 (3):302-304.
36. Babb TG. Ventilation and respiratory mechanics during exercise in younger subjects breathing CO₂ or HeO₂. *Respir Physiol* 1997; 109 (1):15-28.
37. Babb TG. Ventilatory response to exercise in subjects breathing CO₂ or HeO₂. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 82 (3):746-754.
38. Ward SA, Whipp BJ, Poon CS. Density-dependent airflow and ventilatory control during exercise. *Respir Physiol* 1982; 49 (3):267-277.

ANEXOS

Tabela 1. Efeitos do Heliox e do ar ambiente nas respostas fisiológicas e subjetivas ao exercício incremental

	Ar ambiente	Heliox
Variáveis, n	13	13
Metabólico		
VO ₂ (mL/min)	1.238,05 ± 330,93	1161,71 ± 351,11*
VCO ₂ (mL/min)	1.288,02 ± 321,66	1.217,41 ± 300,90*
RER	0,99 ± 0,08	1,10 ± 0,09*
Potência (watts)	64,62 ± 17,74	78,92 ± 20,01*
<i>Tlim</i> (s)	580,01 ± 234,62	551,54 ± 238,07
Ventilatório		
VE (L/min)	31,05 ± 7,75	35,37 ± 9,55*
VE/potência (L/watts)	0,51 ± 0,14	0,47 ± 0,22
TV (mL)	1.057,81 ± 246,30	1.148,23 ± 232,68*
VT/potência (mL/watts)	17,77 ± 5,48	15,59 ± 6,07*
fR (respirações/min)	30,80 ± 4,61	28,90 ± 5,28*
fR/potência (respirações/watts)	0,50 ± 0,14	0,41 ± 0,11*
$\dot{V}V'E$ (%)	9,31 ± 4,15	12,63 ± 2,91*
CO ₂ ACR	2,33 ± 0,92	3,22 ± 0,94*
Inclinação $V'E-V'CO_2$	24,24 ± 6,15	31,41 ± 8,63*
Cardiovascular		
Débito cardíaco (L/min)	11,01 ± 1,95	11,31 ± 2,70
Volume sistólico (mL)	90,74 ± 13,23	94,95 ± 14,98
Subjetivo		
Pontuações de dispnéia	7 (5,0 - 8,0)	7 (5,0 - 9,0)
Pontuações de esforço de perna	8 (5,0 - 8,0)	7 (5,0 - 9,5)

Nota: Os dados são apresentados como média $\bar{y}$ DP ou mediana (intervalo). VO₂, consumo de oxigênio; VCO₂, produção de dióxido de carbono; RER, taxa de câmbio respiratório; *Tlim*, limite de tolerância; VT: volume corrente; VE: ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; *: p<0,05 para diferenças entre intervenções em um determinado momento.

Heliox e variabilidade ventilatória na DPOC

Tabela 2. Efeitos do Heliox e do ar ambiente na variabilidade ventilatória

Variáveis	Ar ambiente	Heliox
Variabilidade ventilatória		
SD1 V _E	0,82 ± 0,21	1,01 ± 0,27*
SD2 V _E	5,56 ± 3,24	6,34 ± 3,67*
SD1 V _E n	15,94 ± 4,57	22,69 ± 8,88*
SD2 V _E n	97,95 ± 27,52	99,61 ± 30,12
SD1/SD2 V _E	17,64 ± 7,11	22,88 ± 7,11*
Variabilidade do volume corrente		
SD1 VT	54,01 ± 21,99	54,98 ± 17,89
SD2 VT	121,34 ± 64,15	126,91 ± 70,38
SD1 VT n	500,68 ± 188,94	500,75 ± 180,55
SD2 VT n	2.194,27 ± 782,28	2014,65 ± 652,02
SD1/SD2 VT	50,07 ± 18,89	50,08 ± 18,05
Variabilidade da frequência respiratória		
SD1 f _R	1,65 ± 0,50	1,55 ± 0,55
SD2 f _R	4,16 ± 1,41	4,26 ± 1,48
SD1 f _R n	33,77 ± 16,97	26,31 ± 7,15
SD2 f _R n	82,27 ± 34,81	72,76 ± 27,44
SD1/SD2 f _R	44,43 ± 19,84	40,71 ± 18,26

*Nota: Dados expressos como média ± DP; SD1 e SD2 = desvio padrão da ventilação normalizada (V_E), volume corrente (VT) e respiração respiratória (f_R).
 *p<0,05

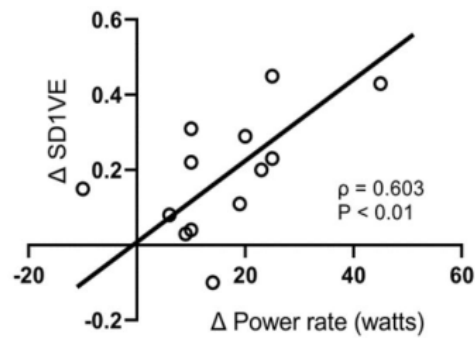


Figura 1. A relação entre alterações ($\bar{y}$ = Heliox – ar ambiente) em SD1VE e taxa de potência (painel esquerdo). Coletivamente, esses dados sugerem que a melhora na variabilidade ventilatória com Heliox aumenta a taxa de carga alcançada durante os testes cardiopulmonares, o que determina uma melhora na eficiência ventilatória. SD1 e SD2 = desvio padrão da ventilação.

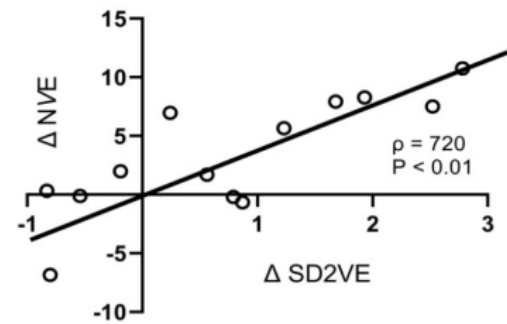


Figura 2. Relação entre alterações ($\bar{y}$ = Heliox – ar ambiente) em SD2VE com $\bar{y}$ VE. Coletivamente, esses dados sugerem que a melhora na variabilidade ventilatória com Heliox aumenta a taxa de carga alcançada durante os testes cardiopulmonares, o que determina uma melhora na eficiência ventilatória. SD1 e SD2 = desvio padrão da ventilação; $\bar{y}$ VE = eficiência ventilatória.

ESTUDO 2:

EFEITO DO AUMENTO DO INTERCEPTO DO $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ NA VARIABILIDADE DA VENTILAÇÃO-MINUTO E NA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DPOC

Natália Souza Gomes¹, Weder A. da Silva¹, Marcos V. S. Fernandes¹, Francisco Valdez Santos², Adriana M. Güntzel Chiappa³, Maria Eduarda Pereira da Silva¹, Rafael Lopes Pena de Sousa¹, Kenndria M. S. da Silva¹, William R. Pedon¹, Alberto de Sá¹, Gaspar R. Chiappa¹

¹Programa de Pós-Graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás, Brasil (Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of Evangelical University of Goiás, Brazil)

²Instituto do Câncer de São Paulo, São Paulo, Brasil (Cancer Institute of Sao Paulo, São Paulo, Brazil)

³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil (Clinical Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil)

6.1 INTRODUÇÃO

O intercepto do $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ é um parâmetro derivado da relação entre a ventilação minuto ($\dot{V}E$) e a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), extrapolando uma linha de regressão durante o exercício (1), que teoricamente corresponde à ventilação do espaço morto (2, 3). Ou seja, analisa-se a equação da seguinte forma: $\dot{V}E-\dot{V}CO_2 = 863 / [PaCO_2 \times (1 - VD/VT)]$. Se a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($PaCO_2$) e a razão de espaço morto para volume corrente (VD/VT) permanecerem constantes durante o exercício, nenhuma interseção será observada. No entanto, uma interseção pode ser observada durante o exercício à medida que a $PaCO_2$ aumenta com a intensidade crescente do exercício, mesmo que não haja alterações na ventilação do espaço morto (2).

A alteração no $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ intercepto depende do padrão respiratório. Em pacientes com DPOC, há um aumento na frequência respiratória para compensar a redução no volume corrente devido às limitações mecânicas e/ou um descompasso progressivo ventilação-perfusão (2, 4, 5). O $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ intercepto é o ponto na curva $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ onde $\dot{V}E$ é zero.

Esse ponto representa o nível de ventilação em repouso. Em pacientes com DPOC, o $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ intercepto é mais elevado do que o normal. Isso ocorre porque os pacientes precisam respirar com mais frequência (maior frequência respiratória) para manter uma ventilação adequada. O aumento na frequência respiratória é um mecanismo compensatório que ajuda a manter uma ventilação adequada em pacientes com DPOC. No entanto, também pode levar a outros problemas, como falta de ar e fadiga.

Além disso, um intercepto elevado na relação $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ pode indicar um gradiente raso, o qual está associado a piora das limitações mecânicas em pacientes com DPOC, independentemente do espaço morto (5, 6). Além disso, uma revisão recente relatou que o $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ intercepto pode estar associado a anormalidades, como estruturas microvasculares, doença das pequenas vias aéreas ou até mesmo enfisema. Também pode estar associado à quimiossensibilidade ao CO_2 (7). A relevância das anormalidades $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ durante o exercício tornou-se objeto de avaliação sistemática na DPOC. Estudos têm mostrado que o slope e o nadir da curva $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ frequentemente aumentam em pacientes com DPOC de leve a moderada (7). Esse aumento pode estar relacionado às maiores restrições ventilatórias observadas na DPOC avançada. Na prática clínica, as medições $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ são particularmente úteis na avaliação individualizada da intolerância ao exercício em pacientes com DPOC leve a moderada, especialmente naqueles com dispneia. No entanto, há uma escassez de evidências na literatura sobre a relação entre a $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ intercepto e os mecanismos de intolerância ao exercício. Parece plausível afirmar que uma maior interceptação da ventilação pode compensar parcialmente um nadir mais elevado na curva $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ nesses pacientes.

Um estudo recente (2) sobre o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto foi correlacionado com hiperinsuflação pulmonar, troca gasosa pulmonar e limitação do fluxo de ar, sendo sugerido como um marcador emergente para eficiência ventilatória em pacientes com DPOC. Assim, o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto aumenta com a maior gravidade da doença em pacientes com DPOC e parece ser um índice particularmente útil para a ineficiência ventilatória (5).

No entanto, as implicações clínicas do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto e sua associação com a variabilidade da ventilação minuto e a tolerância ao exercício na DPOC ainda não foram formalmente avaliadas. Portanto, nosso objetivo foi testar a hipótese de que um aumento no $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto poderia estar associado a um maior aumento na $v\dot{V}E$ e, conseqüentemente, um aumento no $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope, piorando a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS

6.2.1 Participantes do Estudo

Este estudo foi uma análise retrospectiva de dados de testes incrementais de exercício cardiopulmonar coletados entre agosto de 2022 e julho de 2023, através de uma coleção de banco de dados criado para essa finalidade da Universidade Federal de São Paulo e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, do serviço de Pneumologia e Tisiologia. A amostra do estudo consistiu em 20 pacientes com diagnóstico clínico e funcional de DPOC (ex-fumantes com histórico de tabagismo ≥ 10 anos-maço), de acordo com os critérios da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) (8), e 14 controles saudáveis pareados por idade.

Os critérios de inclusão para pacientes com DPOC foram os seguintes: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) para capacidade vital forçada $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 60\%$ do previsto; pressão arterial de oxigênio em repouso > 60 Torr em ar ambiente; ausência de evidência de hipertensão pulmonar grave (pressão arterial pulmonar sistólica estimada de 40

mmHg) e função ventricular esquerda preservada (fração de ejeção $<60\%$) por ecocardiografia doppler; e estabilidade clínica por pelo menos 3 meses antes do estudo e ausência de uso de esteroides orais nos 6 meses anteriores ao estudo (9). Os sujeitos do grupo controle estavam livres de doenças imunológicas, metabólicas, cardiopulmonares e de COVID-19. Antes de ingressarem no estudo, todos os controles saudáveis passaram por avaliação clínica e foram submetidos a testes cardiopulmonares e de função pulmonar. Para minimizar qualquer viés dos efeitos confundidores da atividade física regular na fisiopatologia da intolerância ao exercício na DPOC, apenas pacientes saudáveis e controles com teste cardiopulmonar durante o ano anterior à admissão no estudo foram selecionados. Este manuscrito foi elaborado de acordo com a "Declaração de Helsinque" e os padrões éticos do comitê responsável por experimentos em humanos (Comitê de Ética Institucional da Universidade Evangélica de Goiás, Brasil), e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes. O presente estudo está em conformidade com a lista de verificação de relato STROBE (10).

6.2.2 Protocolo do Estudo

Os participantes realizaram um teste de exercício incremental em rampa (5–10 W/min em pacientes com DPOC [5W/min se VEF1 $< 1,0$ L e 10 W/min se VEF1 $\geq 1,0$ L] (11) e 15–20 W/min nos controles) para determinar parâmetros da função aeróbica durante o exercício. Os testes foram realizados em um ergômetro de ciclo eletronicamente frenado (Corival 400, Lode) a 60 rpm e foram precedidos por pedalar sem carga a 0 W por 2 minutos.

6.2.3 Medidas

6.2.3.1 Testes de função pulmonar

A capacidade vital forçada (CVF, litros), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1, litros) e a capacidade inspiratória (CI, litros) foram registrados. Os testes espirométricos foram realizados usando o Sistema CPF (Medical Graphics-MGC, São Paulo, MN), e o fluxo de ar foi medido usando um tubo de Pitot calibrado (PreVent Pneumotach). Os participantes realizaram três manobras expiratórias máximas aceitáveis e lentas após inalação de 400 µg de Salbutamol por meio de um inalador doseador (9).

6.2.3.2 Testes de exercício cardiopulmonar (TECP)

Durante o TECP, as variáveis de troca gasosa e ventilatória foram analisadas respiração a respiração usando um sistema de exercício baseado em computador calibrado (CardiO2 System, Medical Graphics Corporation, EUA). Em cada teste de exercício cardiopulmonar, um eletrocardiograma de 12 derivações foi utilizado para registro contínuo (Cardioperfect, Welch Allin, EUA) e frequência cardíaca automaticamente derivada. A produção de dióxido de carbono (CO_2), consumo de oxigênio ($\dot{V}\text{O}_2$), volume corrente (VT) e frequência respiratória (RR) foram registrados respiração a respiração. A ventilação minuto ($\dot{V}\text{E}$), os equivalentes ventilatórios de O_2 e CO_2 ($\dot{V}\text{E}-\dot{V}\text{O}_2$ e $\dot{V}\text{E}-\dot{V}\text{CO}_2$) foram calculados automaticamente (Breeze Software 8.6, Medical Graphics, EUA). O slope e o $\dot{V}\text{E}-\dot{V}\text{CO}_2$ intercepto são caracterizados pela regressão linear ($\dot{V}\text{E} = a\dot{V}\text{CO}_2 + b$), com "a" como o slope e "b" como o intercepto no eixo $\dot{V}\text{E}$ ($\dot{V}\text{CO}_2 = 0$) (12), o nadir do $\dot{V}\text{E}-\dot{V}\text{CO}_2$ e o $\dot{V}\text{E}-\dot{V}\text{CO}_2$ no final do exercício foram obtidos, incluindo dados do exercício de carga até o pico (9, 13). A resposta de pico do $\dot{V}\text{E}$ ($\dot{V}\text{E}$ pico) também foi expressa em relação à ventilação voluntária máxima estimada (MVV, L.min⁻¹), que era igual a $-1.06 * (\text{idade}) + 2.15 * (\text{altura}) - 164.6$ (14).

6.2.3.3 Variabilidade da ventilação minuto ($\dot{v}\text{E}$)

Todos os resultados respiração a respiração foram exportados para uma planilha do Excel (Microsoft Corporation, EUA). A análise de Poincaré foi

utilizada para calcular $\dot{V}E$ por meio de um programa personalizado no R® (<http://www.R-project.org/>), com amostras respiração a respiração para obter os valores de SD1 (o comprimento da linha transversal é definido como o SD1 dos dados do gráfico em uma direção perpendicular) e SD2 (o comprimento da linha longitudinal é definido como o SD2 dos dados do gráfico), normalizados pelo número de pontos em $\dot{V}E$ (15-17).

6.2.3.4 Análise estatística

O tamanho da amostra necessário foi baseado na comparação de médias (k means): análise de variância unidirecional (ANOVA) pareada, bilateral, com igualdade para α de 0,05, um poder ($1-\beta$) de 0,8 para detectar essa diferença usando o Software Estatístico Medcalc versão 19.1.3 (Medcalc Software BV, Ostend, Bélgica; <https://www.medcalc.org>; 2019) (2).

O software estatístico SPSS versão 24.0 foi utilizado para a análise dos dados (SPSS, Chicago, IL). Os resultados foram resumidos como médias $\pm$ desvio padrão ou medianas e intervalos para escores de sintomas. Quando apropriado, testes t não pareados ou testes de Mann-Whitney foram utilizados para contrastar as respostas entre repouso e exercício dos participantes. A ANOVA de uma via foi empregada para comparar os resultados: uma análise post hoc foi realizada com o teste de Scheffé quando apropriado. A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar o nível de associação entre variáveis contínuas. A transformação r-para-z de Fisher foi adotada para calcular um valor z que pode ser aplicado para avaliar a significância da diferença entre dois coeficientes de correlação. O método da curva característica de operação do receptor (ROC) (18, 19) foi utilizado para plotar a taxa verdadeira de positivos (sensibilidade) em função da taxa falsa de positivos (100% de especificidade) para diferentes pontos de corte do slope, nadir e intercepto do $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$, a fim de discriminar entre pacientes com DPOC e indivíduos controle. O nível de significância estatística foi estabelecido em $P < 0,05$ para todos os testes.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Características dos Participantes e Tolerância ao Exercício

A Figura 1 ilustra o fluxograma do estudo. Um total de 40 testes cardiopulmonares foram avaliados, incluindo 26 testes de pacientes com DPOC e 14 de indivíduos controles. Dentre esses, 6 pacientes com DPOC foram excluídos da análise final devido a padrões ventilatórios oscilatórios, resultando em um total de 20 pacientes com DPOC elegíveis para análise de dados.

As características em repouso dos participantes são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à idade e índice de massa corporal. Conforme esperado pelos critérios de inclusão, os pacientes apresentavam obstrução moderada a grave do fluxo de ar com volumes pulmonares estáticos aumentados. O pico de consumo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), a taxa de trabalho máxima, a saturação de oxigênio (SpO_2) e $\dot{V}O_2/FC$ foram significativamente reduzidos nesses pacientes em comparação com os controles. Em contraste, o $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope, intercepto e nadir e o escore de dispneia foram mais elevados no grupo com DPOC. A tolerância ao exercício (T_{lim}) foi significativamente reduzida em pacientes com DPOC em comparação com os controles saudáveis ($439,7 \pm 124,2$ versus $547,6 \pm 132,5$ segundos; $P < 0,016$).

6.3.2 Variabilidade da Ventilação Minuto

A variabilidade ventilatória está apresentada na Tabela 2. O desvio padrão da primeira (SD1) e segunda (SD2) diferenças entre valores consecutivos da eficiência da ventilação ($n\dot{V}E$) foi significativamente reduzido em pacientes com DPOC em comparação com os controles. No entanto, SD1 e SD2 do volume corrente (VT) e da frequência respiratória (RR) não foram diferentes. Em contraste, as razões SD1/SD2 de $n\dot{V}E$, VT e RR foram mais elevadas em pacientes em comparação com os controles. Os coeficientes de

variação para SD1 e SD2 entre $\dot{V}'E$, VT e RR foram, em média, 6,8%, 6,5% e 6,9%, respectivamente. Houve uma relação inversa significativa entre SD1/SD2 de $\dot{V}'E$ e $\dot{V}'O_2$ ($r = -0,552$; $P < 0,001$; Figura 2a), $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope ($r = 0,374$; $P < 0,001$; Figura 2b), $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ nadir ($r = 0,380$; $P < 0,01$; Figura 2c), $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto ($r = 0,471$; $P < 0,001$; Figura 2d) e pico de $\dot{V}'E/VVM$ ($r = 0,624$; $P < 0,001$; Figura 2e) no grupo de pacientes com DPOC. A análise da curva ROC mostrou que a área sob a curva do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto foi significativamente maior em comparação com o slope e o nadir, respectivamente (Tabela 3).

6.3.3 Ineficiência Ventilatória no Desempenho Máximo

O $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope, $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ nadir e o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercept foram significativamente mais altos em pacientes em comparação com os controles ($41,2 \pm 7,6$ vs. $32,7 \pm 6,0$, $P < 0,001$; $37,3 \pm 8,9$ vs. $30,7 \pm 4,1$, $P < 0,020$; $5,5 \pm 3,0$ vs. $2,34 \pm 3,2$, $P < 0,006$, respectivamente; (Tabela 1). Foram observadas correlações distintas entre o pico de consumo de oxigênio ($\dot{V}'O_2$ pico) e $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ nadir ($r = -0,750$; $P < 0,001$; Figura 3a), o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto ($r = -0,500$; $P < 0,001$; Figura 3b) e o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope ($r = -0,600$; $P < 0,001$; Figura 3c).

6.3.3 Determinantes do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$

O $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope manteve uma correlação fraca com SD1/SD2 de $\dot{V}'E$ ($r = 0,374$; $P < 0,01$), pico de $\dot{V}'E/VVM$ ($r = 0,435$; $P < 0,01$) e $\dot{V}'O_2$ ($r = 0,600$; $P < 0,001$). O $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ nadir foi associado ao pico de $\dot{V}'E/VVM$ ($r = 0,346$; $P < 0,01$), SD1/SD2 de $\dot{V}'E$ ($r = 0,380$; $P < 0,01$) e $\dot{V}'O_2$ ($r = -0,750$; $P < 0,001$). O $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto correlacionou-se inversamente com $\dot{V}'O_2$ ($r = -0,500$; $P < 0,001$) e positivamente com SD1/SD2 de $\dot{V}'E$ ($r = 0,471$; $P < 0,001$) e pico de $\dot{V}'E/VVM$ ($r = 0,734$; $P < 0,001$). A análise do modelo de regressão linear múltipla mostrou $R = 0,779$, tornando possível detectar SD1/SD2 de $\dot{V}'E$ (beta 0,414; $P = 0,007$), $\dot{V}'O_2$ (beta -0,488; $P = 0,013$) e inclinação da $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ (beta -0,516; P

= 0,002) como determinantes da interceptação; e para o tempo de exercício, foi detectado um $R = 0,818$ com $\dot{V}O_2$ (beta 0,378; $P = 0,002$), interceptação (beta - 0,421; $P = 0,0001$) e $\eta\dot{V}E$ (beta 0,402; $P = 0,002$).

6.4 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a testar a hipótese de que um aumento no $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ intercepto pode estar associado a uma maior variabilidade da ventilação, afetando a eficiência ventilatória em pacientes com DPOC avançada e estável. Nossos principais achados podem ser resumidos da seguinte forma: (i) pacientes com DPOC apresentaram um elevado $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ intercepto (valores $\geq 5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) (5), em comparação com os controles, com piora na capacidade de exercício; (ii) o aumento no $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ intercepto, como esperado, resultou de uma associação inversa com $\dot{V}O_2$ e um aumento na $v\dot{V}E$; e (iii) o aumento na variabilidade da ventilação teve um impacto direto nos índices de eficiência ventilatória (slope, nadir e intercept), apesar de seu efeito pequeno, mas interfere moderadamente na limitação da reserva ventilatória e capacidade de exercício.

Em um estudo anterior, Muller et al. não conseguiram demonstrar alterações na $v\dot{V}E$ em pacientes com DPOC com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (15). Os autores relataram que a alteração na ventilação minuto e eficiência ventilatória devido a mudanças hemodinâmicas durante o exercício nesses indivíduos em comparação com os controles é capaz de gerar uma perda significativa das propriedades fractais neste grupo. Em nosso estudo, a $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ foi positivamente correlacionada com a variabilidade do volume corrente (VT), sugerindo uma possível influência da razão ventilação-perfusão ($\dot{V}/Q$) na variabilidade ventilatória nesses indivíduos. Essa resposta pode estar associada a um aumento no $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ intercepto, que está relacionada a uma maior razão VT/FEV_1 , compatível com hiperinsuflação dinâmica durante o exercício. Paoletti et al. (20) mostraram que a razão VT/FEV_1 no pico do exercício pode ser considerada um marcador da resposta do enfisema ao exercício. Em

nosso estudo, observamos que essa relação se correlacionou positivamente com o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto ($r = 0,54$; $P < 0,001$) e modestamente com a variabilidade do VT ($r = 0,36$; $P < 0,001$, dados não mostrados).

Acreditamos que esses problemas causam ineficiência ventilatória, resultando em maior variabilidade da ventilação entre nossos pacientes. A resposta de ineficiência ventilatória em pacientes com DPOC tem sido extensamente estudada (21), principalmente porque essa variável está fortemente associada ao aumento da mortalidade (22, 23). Em indivíduos normais, o volume do espaço morto fisiológico diminui gradualmente com o exercício, enquanto o volume anatômico permanece inalterado (22). No entanto, em pacientes com DPOC, o intercept e o nadir mais elevados do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ estão associados a uma piora significativa da eficiência ventilatória, independentemente da gravidade (1, 5, 15, 20, 24-26).

O aumento na demanda ventilatória desproporcional ao aumento na produção de dióxido de carbono está fortemente associado, principalmente, ao aumento do espaço morto (VD/VT) na DPOC leve e de forma mais acentuada na DPOC grave (5), com mudanças importantes na frequência respiratória (respiração mais rápida e superficial). Essa alteração pode estar relacionada à desregulação do controle respiratório (27), causando (i) limitação do fluxo expiratório e (ii) hiperinsuflação dinâmica. A restrição mecânica da ventilação pode alterar a eficiência ventilatória (28), modificando a inclinação da resposta $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ em pacientes com DPOC grave, assim como causando maior oscilação na resposta ventilatória, resultando em aumento na variabilidade da ventilação e piora na tolerância ao exercício. Estudos que avaliaram a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC mostraram que a redução na eficiência ventilatória é consequência do aumento da sensação de dispneia e da redução da capacidade de exercício em fumantes com obstrução leve a moderada do fluxo de ar (4).

Em nosso estudo, observamos um aumento na $v\dot{V}E$ durante o exercício em pacientes com DPOC, o que está em consonância com nossas descobertas anteriores (17). Também demonstramos que esse aumento na $v\dot{V}E$ afeta a

eficiência ventilatória. Pacientes com DPOC apresentam uma elevação do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope (25, 23), justificada por mecanismos de hiperinsuflação pulmonar, aumento do trabalho ventilatório, limitação do fluxo de ar e, conseqüentemente, má distribuição da troca gasosa com aumento da retenção de CO_2 . Esses fatores interferem dinamicamente na resposta ventilatória ao exercício, que pode reorganizar o comportamento da $\dot{V}'E$, aumentando a variabilidade (29). Além disso, a resposta ventilatória ao exercício em doenças cardiorrespiratórias é influenciada pela quimiossensibilidade e espaço morto fisiológico, que desempenham um papel mais significativo nessa resposta do que em indivíduos saudáveis (30), afetando a capacidade de exercício. Em nosso estudo, as análises mostraram que a capacidade de exercício é prejudicada em pacientes com DPOC devido à maior $\dot{V}'E$. Curiosamente, a $\dot{V}'E$ mostrou uma correlação moderada e inversa com o $\dot{V}'O_2$. Pelo contrário, a $\dot{V}'E$ teve uma correlação fraca com a relação da $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ (slope, nadir e intercepto). Comparações do slope, nadir e intercepto do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ entre pacientes com DPOC e indivíduos controle foram relatadas na literatura. Esses estudos mostraram que os pacientes com DPOC têm valores mais altos para essas respostas e que esses valores mais altos estão associados a uma capacidade máxima de exercício mais baixa (5, 28, 31, 32). No entanto, as variáveis que mais influenciaram o $\dot{V}'O_2$ foram o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ nadir ($r = -0,750$; $P < 0,001$), $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope ($r = -0,600$; $P < 0,001$) e o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto ($r = -0,500$; $P < 0,001$). As análises da curva ROC do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercept mostraram uma área sob a curva (Tabela 3), especificidade e sensibilidade maiores do que as análises da inclinação e do nadir. Recentemente, Lin et al. (2) mostraram que pacientes com DPOC nos estágios 1-2 tinham um slope e nadir mais elevados do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$, enquanto aqueles nos estágios 3-4 tinham um slope e nadir mais baixos do $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$. Os autores reforçaram ainda que o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercepto não pode ser explicado pelo agravamento da mecânica ventilatória (como o slope) ou pela duração do teste (como o nadir) (5). Os autores relataram que incluir pontos de dados após o ponto de compensação respiratória (PCR) na análise aumentaria necessariamente o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ slope da linha e diminuiria o $\dot{V}'E$ - $\dot{V}'CO_2$ intercept.

Além disso, incluir pontos de dados após o PCR não reflete uma melhoria na precisão do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope. Como sugerido por Lin, excluimos os dados acima do PCR para realizar as análises.

Curiosamente, o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto correlacionou-se com $v\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, FEV_1 , $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope e pico de $\dot{V}E/MVV$. Lin et al. (2) mostraram uma correlação inversa fraca entre a interceptação e o pico de $\dot{V}E/VVM$, e uma correlação inversa moderada com o FEV_1 . No entanto, em nosso estudo, encontramos uma correlação inversa forte entre a interceptação e o FEV_1 ($r = -0,734$; $P < 0,001$).

6.4.1 Limitações do Estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, como a influência do padrão respiratório adotado pelos pacientes durante o teste cardiopulmonar. Nesse sentido, os pacientes passaram por treinamento para orientá-los sobre o padrão respiratório natural a ser utilizado durante o teste cardiopulmonar. Alguns pacientes que apresentaram um padrão ventilatório oscilatório [ventilação periódica] ($n=6$) foram excluídos, pois esse padrão respiratório não permite a identificação precisa do limiar anaeróbio ou do PCR e, conseqüentemente, aumenta significativamente o componente de variabilidade. Nossos pacientes eram predominantemente do sexo masculino, o que pode limitar a generalização dos resultados para pacientes do sexo feminino. Além disso, a população do estudo não representou todos os estágios de gravidade definidos pela GOLD, então os resultados podem não ser generalizáveis para toda a população de pacientes com DPOC. Outra limitação é que a presença de qualquer grau de doença pulmonar reativa em nossa população não pode ser descartada, pois não foi realizada uma avaliação da resposta ao broncodilatador antes e depois do início do estudo. Por último, a interceptação do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ pode ser considerada como uma extrapolação matemática, pois é obtida quando o $\dot{V}CO_2$ for igual a zero, o que fisiologicamente

é impossível. Dessa forma, é preciso analisar os dados com precaução para que possamos inferir os nossos resultados.

6.5 CONCLUSÃO

Descobrimos que o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto estava significativamente correlacionado com desfechos clínicos clinicamente relevantes, como tolerância ao exercício e reserva ventilatória. Também encontramos uma correlação com a variabilidade na resposta ventilatória, o que poderia contribuir para nossa compreensão da fenotipagem clínica de pacientes com DPOC avançada.

PERSPECTIVA

No entanto, pacientes cujo $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto é mais elevado mostram uma associação moderada com maior variabilidade na ventilação. A capacidade de ajustar a ventilação minuto em resposta a mudanças na demanda de oxigênio durante o exercício é uma habilidade importante para a tolerância ao exercício. Alguns estudos (33, 34) sugerem que a variabilidade da ventilação minuto pode ser um indicador da adaptabilidade do sistema respiratório durante o exercício e que maior variabilidade está associada a maior tolerância ao exercício em alguns indivíduos. No entanto, nosso estudo mostra que a relação entre a variabilidade da $\dot{V}E$ e o $\dot{V}O_2$ era inversa, assim como a relação entre o $\dot{V}O_2$ e o valor do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto. Isso indica que o comportamento do $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto está diretamente relacionado à variabilidade e a resposta de tolerância ao exercício em pacientes com DPOC avançada.

Informações sobre Financiamento

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo CNPq, processo número 422416/2018-5.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi conduzida sem a presença de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

Declaração de Disponibilidade de Dados

Os dados brutos que apoiam as conclusões deste artigo estão publicamente disponíveis. Os dados podem ser solicitados ao coordenador do estudo. Mediante solicitação, os dados serão disponibilizados sem reservas indevidas.

Registro de Ensaios Clínicos

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de revisão institucional e pelo conselho de ética, a Comissão de Ética da Universidade Evangélica de Goiás (número de referência: 51596221.4.0000.5076).

6.6 REFERÊNCIAS

1. Muller PT, Saraiva EF. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. *Clin Physiol Funct Imaging* 2021; 41: 103-109, doi:10.1111/cpf.12674.
2. Lin F, Nie S, Zhao R, Cao M, Yuan W, Li Y, et al. Intercept of minute ventilation versus carbon dioxide output relationship as an index of ventilatory inefficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2021; 13: 1553-1563, doi:10.21037/jtd-20-2725.
3. Ward SA, Whipp BJ. Ventilatory control during exercise with increased external dead space. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 48: 225-231, doi:10.1152/jappl.1980.48.2.225.
4. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35: 51-69, doi:10.1016/j.ccm.2013.09.008.
5. Neder JA, Arbex FF, Alencar MC, O'Donnell CD, Cory J, Webb KA, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 377-387, doi:10.1183/09031936.00135514.
6. Poon CS, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 86-93, doi:10.1016/j.resp.2015.03.001.
7. Neder JA, Berton DC, Phillips DB, O'Donnell DE. Exertional ventilation/carbon dioxide output relationship in COPD: from physiological mechanisms to clinical applications. *Eur Respir Rev* 2021; 30, doi:10.1183/16000617.0190-2020.
8. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365, doi:10.1164/rccm.201204-0596PP.
9. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104: 1341-1350, doi:10.1152/japplphysiol.01364.2007.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573-577, doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010.
11. Hsia D, Casaburi R, Pradhan A, Torres E, Porszasz J. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 605-615, doi:10.1183/09031936.00069408.
12. Gargiulo P, Apostolo A, Perrone-Filardi P, Sciomer S, Palange P, Agostoni P. A non invasive estimate of dead space ventilation from exercise

- measurements. PLoS One 2014; 9: e87395, doi:10.1371/journal.pone.0087395.
13. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med* 2013; 2013: 359021, doi:10.1155/2013/359021.
 14. 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: 719-727, doi:10.1590/s0100-879x1999000600007.
 15. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, Spreafico MVP, Mustafa RC, Xavier AW, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med* 2018; 145: 101-109, doi:10.1016/j.rmed.2018.10.014.
 16. Castro RRT, Lima SP, Sales ARK, Nobrega A. Minute-Ventilation Variability during Cardiopulmonary Exercise Test is Higher in Sedentary Men Than in Athletes. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109: 185-190, doi:10.5935/abc.20170104.
 17. Fernandes MVS, Muller PT, Santos MCD, da Silva WA, Guntzel Chiappa AM, Chiappa GR. Ventilatory variability during cardiopulmonary exercise test is higher in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease plus heart failure than in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2022; 23: 694-696, doi:10.2459/JCM.0000000000001327.
 18. Zweig MH. ROC plots display test accuracy, but are still limited by the study design. *Clin Chem* 1993; 39: 1345-1346, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684958>.
 19. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472349>.
 20. Paoletti P, De Filippis F, Fraioli F, Cinquanta A, Valli G, Laveneziana P, et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) in pulmonary emphysema. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 167-173, doi:10.1016/j.resp.2011.07.013.
 21. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ, National Emphysema Treatment Trial Research G. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1109-1116, doi:10.1164/rccm.201203-0538OC.
 22. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, Agalbato C, Molle R, Popovic D, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 189: 134-140, doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.422.
 23. Neder JA, Alharbi A, Berton DC, Alencar MC, Arbex FF, Hirai DM, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD* 2016; 13: 416-424, doi:10.3109/15412555.2016.1158801.
 24. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Thomashow BM, Bartels MN. Differences in gas exchange between severities of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 186: 81-86, doi:10.1016/j.resp.2012.12.013.

25. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1481-1486, doi:10.1164/ajrccm.164.8.2103007.
26. Teopompi E, Tzani P, Aiello M, Ramponi S, Visca D, Gioia MR, et al. Ventilatory response to carbon dioxide output in subjects with congestive heart failure and in patients with COPD with comparable exercise capacity. *Respir Care* 2014; 59: 1034-1041, doi:10.4187/respcare.02629.
27. Oren A, Wasserman K, Davis JA, Whipp BJ. Effect of CO₂ set point on ventilatory response to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 185-189, doi:10.1152/jappl.1981.51.1.185.
28. Chuang ML. Mechanisms affecting exercise ventilatory inefficiency-airflow obstruction relationship in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; 21: 206, doi:10.1186/s12931-020-01463-4.
29. Castro RR, Pedrosa S, Nobrega AC. Different ventilatory responses to progressive maximal exercise test performed with either the arms or legs. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1137-1142, doi:10.1590/s1807-59322011000700003.
30. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur Respir J* 2018; 51, doi:10.1183/13993003.00860-2017.
31. Caviades IR, Delgado I, Soto R. Ventilatory inefficiency as a limiting factor for exercise in patients with COPD. *Respir Care* 2012; 57: 583-589, doi:10.4187/respcare.01342.
32. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Miki M, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity. *Respir Care* 2014; 59: 252-262, doi:10.4187/respcare.02201.
33. Fairshter RD, Salness K, Walters J, Minh VD, Wilson A. Relationships between minute ventilation, oxygen uptake, and time during incremental exercise. *Respiration* 1987; 51: 223-231, doi:10.1159/000195205.
34. Treese N, MacCarter D, Akbulut O, Coutinho M, Baez M, Liebrich A, et al. Ventilation and heart rate response during exercise in normals: relevance for rate variable pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 1693-1700, doi:10.1111/j.1540-8159.1993.tb01040.x.

ANEXOS

Figura 1.

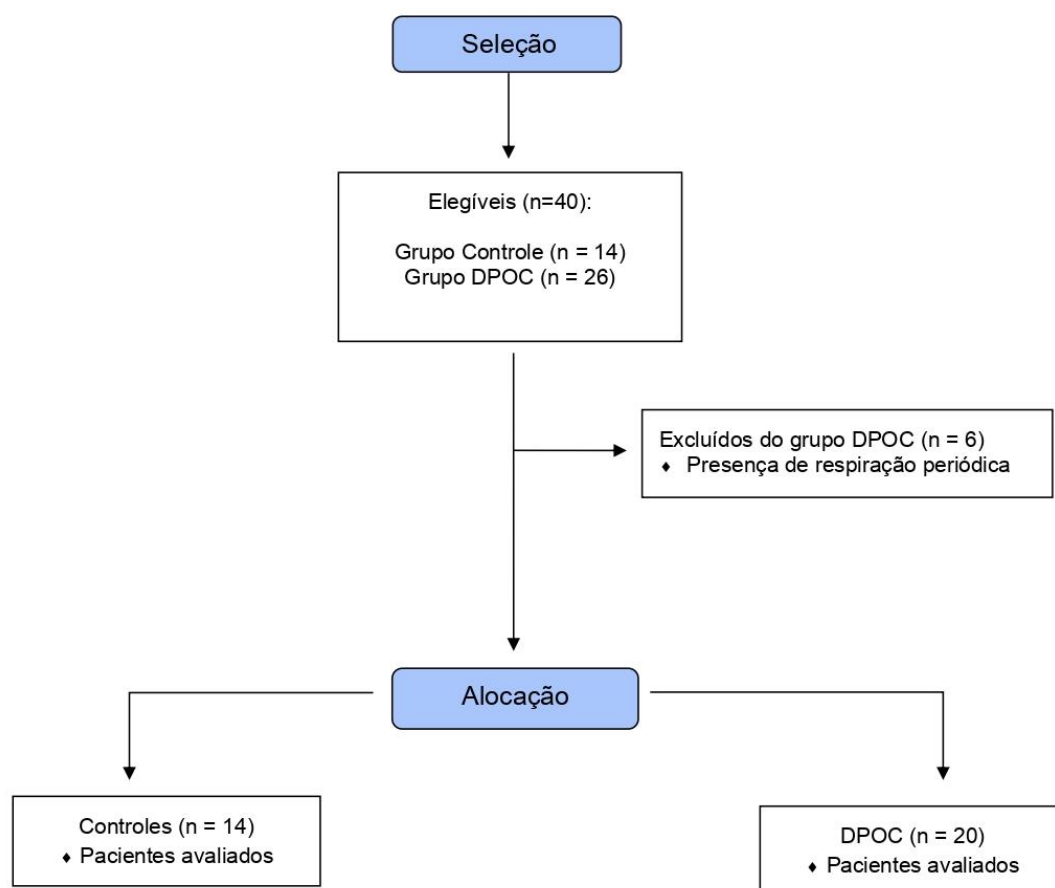


Figura 2.

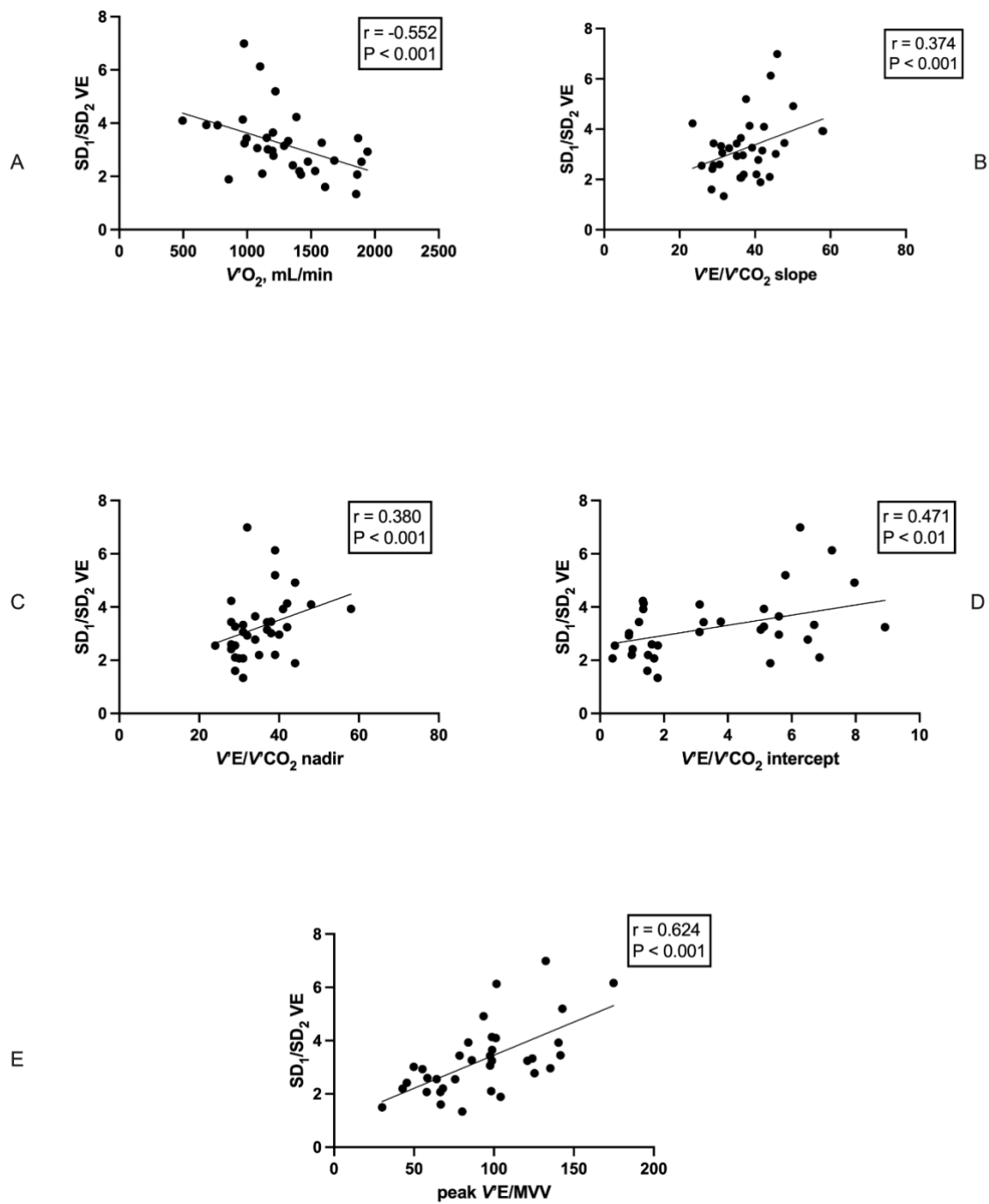


Figura 3.

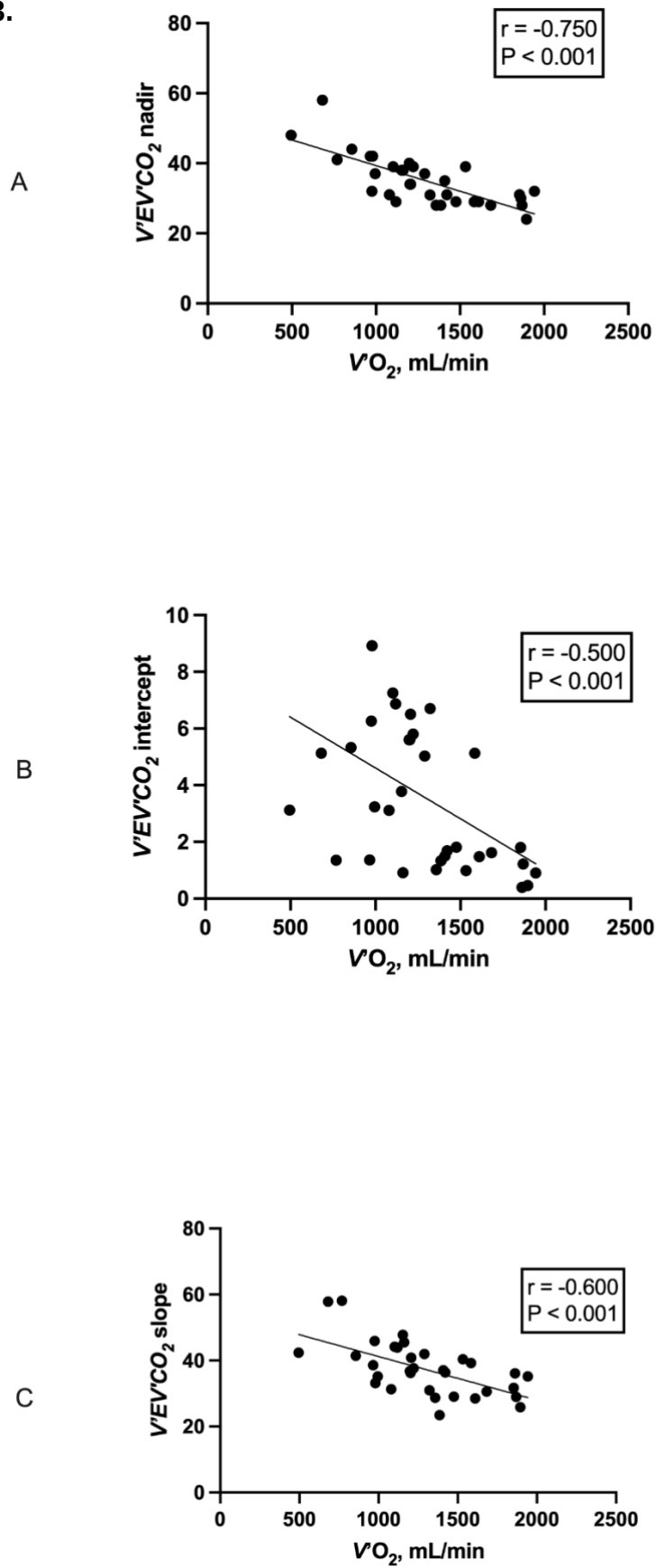


Tabela 1. Principais características do sujeito e tratamento farmacológico

	Controles (n=14)	DPOC (n=20)	Valores P *
Demográfico / antropométrico			
Idade, anos	49,8±4,6	52,5±3,8	0,070
Masculino, n (%)	14 (100)	20 (100)	0,877
Índice de massa corporal, kg/m ²	25,5±3,6	25,9±4,2	0,651
Doença de estratificação			
Pontuação de dispneia mMRC (1/2/3/4)	-	5/5/4/5	-
Fumar, anos- maço	-	55,2±48,6	-
Função Respiratória			
VEF ₁ , % previsto	98,9±11,1	39,2±13,1	< 0,001
CVF, % previsto	76,4±3,7	49,1±10,4	< 0,001
VEF ₁ /CVF, % previsto	76,1±4,2	48,9±10,9	< 0,001
Medicamentos			
Agonistas β ₂ de ação prolongada	-	18	-
Antimuscarínicos de ação prolongada	-	5	-
Esteroides inalados	-	18	-
β-bloqueadores seletivos	-	1	-
Teste de exercício incremental			
V' O ₂ pico, mL/kg.min ⁻¹	21,5±3,1	14,0±3,2	<0,001
V' E- V' Slope de CO ₂	32,7±6,0	41,2±7,6	<0,001
V' E- V' Intercept de CO ₂	2,34±3,2	5,5±3,0	0,006
V' E- V' CO ₂ Nadir	30,7±4,1	37,3±8,9	0,020
Pico V' E /VVM, %	59,1±15,1	114,1±23,1	<0,001
V _T /FEV ₁ , L	0,69±0,18	1,48±0,43	< 0,001
Tlim (es)	547,6±132,5	439,7±124,2	0,016
Watts, W	137,5±19,1	84,6±21,4	<0,001
SpO ₂ , %	95,65±2,52	92,05±5,88	0,041
FC, batimentos/min	145,71±22,01	122,06±17,89	0,002
V' O ₂ /FC, mL/min/batimentos	11,25±2,47	8,81±2,33	0,006
V' O ₂ /HR, % pred	64,72±15,02	51,16±14,91	0,014
Pontuação de dispneia	2±2,2	7,6±1,9	<0,001
Pontuação de esforço de perna	6,4±2,2	6,9±2,7	0,543

Dados expressos em média ± DP; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; mMRC = Conselho de Pesquisa Médica; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 s; CVF = volume expiratório forçado; VEF₁/CVF = relação entre volume expiratório forçado em 1 segundo e volume expiratório forçado; V' O₂ = consumo de oxigênio; V' E = ventilação minuto; V' E- V' Ventilação de CO₂ minutos e produção de dióxido de carbono (inclinação (slope), interceptação (intercept) e nadir); V' E/VVM = relação entre ventilação minuto e ventilação voluntária máxima; V_T = volume corrente; T lim = tolerância limite.

Tabela 2. Média $\pm$ DP e valores de intervalo para ventilação minuto, volume corrente e variabilidade da frequência respiratória para controles versus indivíduos com DPOC

Variáveis	Controles (n=14)	DPOC (n=20)	P *
$SD_1 V'E_n, 10^3 \cdot L/min \cdot$ respirações	3,36 $\pm$ 1,59	2,71 $\pm$ 1,37	0,208
$SD_2 V'E_n, L/min \cdot$ respirações	0,13 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,04	<0,001
$SD_1/SD_2 V'E$	2,51 $\pm$ 0,73	4,07 $\pm$ 2,15	0,014
$VE, L/min$	71,00 $\pm$ 15,91	41,38 $\pm$ 9,66	<0,001
$SD_1 V_T n, L$	186,38 $\pm$ 112,64	207,25 $\pm$ 153,40	0,669
$SD_2 V_T n, L$	3,03 $\pm$ 1,33	2,22 $\pm$ 1,60	0,135
$SD_1/SD_2 V_T$	0,06 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,08	0,045
VT, L	2058,13 $\pm$ 366,68	1367,03 $\pm$ 394,29	<0,001
$SD_1 fRn, \text{respirações}/min$	2,91 $\pm$ 1,37	4,17 $\pm$ 3,29	0,200
$SD_2 fRn, \text{respirações}/min$	4,57 $\pm$ 2,58	3,79 $\pm$ 3,32	0,469
$SD_1/SD_2 fR$	0,07 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,06	0,016
$fR, \text{respirações}/min$	33,74 $\pm$ 5,57	31,15 $\pm$ 5,24	0,179

Dados expressos em média $\pm$ DP; DP₁ e DP₂ = desvio padrão da ventilação normalizada ($V'E$), volume corrente (V_T) e respiração respiratória (fR).

Tabela 3. Análise da curva característica de operação do receptor do $V'E - V'CO_2$ Slope, $V'E - V'CO_2$ Nadir e $V'E - V'CO_2$ intercept

Característica	$V'E - V'CO_2$ Slope	$V'E - V'CO_2$ Nadir	$V'E - V'CO_2$ Intercept
Área sob a curva	0,8265	0,8679	0,9592
P	0,001	0,0003	<0,0001
Sensibilidade	0,76	0,85	0,90
Especificidade	0,71	0,71	0,92

$V'E - V'CO_2$ = ventilação minuto e produção de dióxido de carbono ; P = significância.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a doença pulmonar obstrutiva crônica, tem alta prevalência e altos custos em saúde, e entender as limitações que causam aos indivíduos que possuem essa patologia, pode levar a melhorar a qualidade de vida e funcionalidade. Os benefícios que o uso da respiração com Heliox pode trazer, ascende sobre uma nova alternativa de reabilitação, para melhorar o condicionamento físico. Podendo beneficiar os indivíduos com DPOC, melhorando a variabilidade da ventilação e facilitando uma melhor resposta à demanda ventilatória durante o exercício, demonstrada através da melhoria na eficiência ventilatória. Estamos cientes de algumas limitações potenciais de nosso estudo, especialmente em termos de generalização dos resultados para todas as populações de DPOC. No entanto, nossos resultados sugerem que o Heliox pode ser útil, especialmente em pacientes normoxêmicos. Descobrimos que o $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ intercepto estava significativamente correlacionado com desfechos clínicos clinicamente relevantes, como tolerância ao exercício e reserva ventilatória. Também encontramos uma correlação com a variabilidade na resposta ventilatória, o que poderia contribuir para nossa compreensão da fenotipagem clínica de pacientes com DPOC avançada. Estudos adicionais são necessários para determinar o potencial de melhoria da variabilidade da ventilação nas variáveis clínicas em pacientes com DPOC.

8 REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

1. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2011; 6: 199–208.
2. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the longterm oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179–187.
3. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2008 Aug;105(2):753-5.
4. Simon M, LeBlanc P, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Maltais F. Limitation of lower limb VO(2) during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol*. 2001 Mar;90(3):1013-9.
5. Maltais F, Simon M, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Bélanger M, Leblanc P. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O2 uptake during exercise in COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6):916-22.
6. Somfay A, Pórszász, Lee SM, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 121: 393-400.
7. Heindl S, Lehnert M, Criece CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 597-601, 2001.
8. Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):881-5.
9. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, Maia J, Berton DC, Queiroga F Jr, Ferreira EM, Almeida DR, Nery LE, Neder JA. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008 Oct;63(10):910-5. Epub 2008 May 20.
10. Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Kirchmair R, Patsch JR. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1313-9.
11. Mahler DA, Brent B, Loke J, Zaret BL, Matthay RA. Right ventricular performance and central circulatory haemodynamics during upright exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 722±729.
12. Matthay R, Arroliga A, Wiedemann HP, Schulman D, Mahler DA. Right ventricular function at rest and during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 255s±261s.
13. Saito S, Miyamoto K, Nishimura M, Aida A, Saito H, Tsujino I, Kawakami Y. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1999 Feb;115(2):376-82.

14. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Apr;3(2):185-9.
15. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, Manfredi F, Serra P. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol*. 2004 Nov;97(5):1637-42.
16. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz*. 2019;44(6):502–8.
17. Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, Okamoto T, Hirotani A, Kitada S, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(6):324–31.
18. Neder JA, Jones PW, Nery LE, Whipp BJ. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The power-duration relationship. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(21):497–504.
19. Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol [Internet]*. 2000 Dec 1 [cited 2022 Jul 1];529(2):493–504. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x>
20. Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol [Internet]*. 2001 Nov 15 [cited 2022 Jul 1];537(1):277–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7793.2001.0277k.x>
21. O'donnell De, Lam M, Webb Ka. Measurement of Symptoms, Lung Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 1998 Nov [cited 2022 Jul 1];158(5):1557–65. Available from: www.atsjournals.org
22. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep [Internet]*. 2009 Jun [cited 2022 Jul 1];6(2):95–101. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-009-0015-7>
23. Whittom F, Jobin J, Simard P-M, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sport Exerc [Internet]*. 1998 Oct [cited 2022 Jul 1];30(10):1467–74. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9789845>
24. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):976–80.
25. Sala E, Roca J, Marrades Rm, Alonso J, Gonzalez De Suso Jm, Moreno A, et al. Effects of Endurance Training on Skeletal Muscle Bioenergetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 1999 Jun [cited 2022 Jul 1];159(6):1726–34. Available from: www.atsjournals.org

26. Clark C, Cochrane L, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2022 Jul 1];15(1):92–7. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/15/1/92.short>
27. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):935–40.
28. Muller PT. Ventilatory efficiency (η_{VE}) of the exercise: A detailed method report. *MethodsX*. 2023;11:102412. Published 2023 Oct 5. doi:10.1016/j.mex.2023.102412
29. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Neder JA. The role of peripheral muscle fatigability on exercise intolerance in COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(1):117–29.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2023. Available from: <https://www.goldcopd.org>. Available from: www.goldcopd.org
31. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária [Internet]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/7/pdf/7/Doen%C3%A7a%20pulmonar%20obstrutiva%20cr%C3%B4nica%20%28DPOC%29.pdf>
32. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2023 Dec 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-diagnosis-and-staging?search=dpoc&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H17
33. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjær M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sport*. 2001;11(4):213–22.
34. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(4):463–87.
35. Neary JP. Application of Near Infrared Spectroscopy to Exercise Sports Science. *Can J Appl Physiol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2022 Jul 1];29(4):488–503. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/h04-032>
36. Okamoto T, Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Evaluation of oxygen uptake kinetics and oxygen kinetics of peripheral skeletal muscle during recovery from exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2003 Sep [cited 2022 Jul 1];23(5):257–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1475-097X.2003.00500.x>
37. Aaron EA, Johnson BD, Seow CK, Dempsey JA. Oxygen cost of exercise hyperpnea: Measurement. *J Appl Physiol*. 1992;72(5):1810–7.
38. Levine S, Gregory C, Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Rubinstein N, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol*. 2002;92(3):1205–13.

39. Richter Ea, Kiens B, Hargreaves M, Kjaer M. Effect of arm-cranking on leg blood flow and noradrenaline spillover during leg exercise in man. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1992 Jan [cited 2022 Jul 1];144(1):9–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09261.x>
40. Richardson RS, Kennedy B, Knight DR, Wagner PD. High muscle blood flows are not attenuated by recruitment of additional muscle mass. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 1995 Nov 1 [cited 2022 Jul 1];269(5):H1545–52. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1995.269.5.H1545>
41. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1998;85(2):609–18.
42. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1997;82(5):1573–83.
43. Muller PT, Saraiva EF. Ventilatory inefficiency during graded exercise in COPD: A pragmatic approach. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2021;41(1):103–9.
44. Dhakal BP, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. *World J Cardiol*. 2016;8(3):258–66.
45. Corrà U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 1;206:S13–5.
46. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, Volckaerts T, Vrints C, Vissers D. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation — A systematic review. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 1;190(1):161–9.
47. Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 17];37(7):1249. Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Wasserman+K%2C+Hansen+JE%2C+Sue+DY%2C+Stringer+WW%2C+Whipp+BJ.+Principles+of+exercise+testing+and+interpretation%3A+including+pathophysiology+and+clinical+applications.+Philadelphia%3A+Lippincott
48. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JGF, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2009 Aug 1;16(4):451–6. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/16/4/451/5931819>
49. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2175–81.
50. Kaluzna-Oleksy, M., Migaj, J., Jemielity, K., Pawelczyk, K., & Straburzynska-Migaj E. Significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *Eur*

- J Heart Fail [Internet]. 2015;17(June):54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71902655%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/ejhf.277>
51. Rocha A, Arbex FF, Alencar MCN, Sperandio PA, Hirai DM, Berton DC, et al. Physiological and sensory consequences of exercise oscillatory ventilation in heart failure-COPD. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:447–53.
 52. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017 Mar 1;49(3).
 53. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: An unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):859–67.
 54. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: The (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail*. 2010 Oct;16(10):799–805.
 55. Schmid J-P, Apostolo A, Antonioli L, Cattadori G, Zurek M, Contini M, et al. Influence of exertional oscillatory ventilation on exercise performance in heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 Aug 18];15(6):688–92. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/15/6/688-692/5933101>
 56. Satti R, Abid NUH, Bottaro M, De Rui M, Garrido M, Rauofy MR, et al. The application of the extended Poincaré plot in the analysis of physiological variabilities. *Front Physiol*. 2019;10(FEB):116.
 57. Hsu C-H, Tsai M-Y, Huang G-S, Lin T-C, Chen K-P, Ho S-T, et al. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Aug 17];50(1):12–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875459712000082>
 58. Forster H V., Pan LG. Breathing During Exercise: Demands, Regulation, Limitations. In: *Advances in experimental medicine and biology* [Internet]. 1988 [cited 2022 Aug 17]. p. 257–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-5481-9_23
 59. Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol* [Internet]. 1982 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];100(1):175–93. Available from: <https://journals.biologists.com/jeb/article-abstract/100/1/175/3922>
 60. Phillips DB, Collins SÉ, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2022 Aug 23];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00659/full>
 61. Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Aug 17];166(11):1443–8. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2202033>

62. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2003 Dec 28 [cited 2022 Aug 17];10(6):463–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article-abstract/10/6/463/5927851>

9. ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

A Oxigenação Muscular Periférica Durante o Exercício Dinâmico em Pacientes com DPOC, Insuficiência Cardíaca e Overlap comparada a Indivíduos Saudáveis: Efeitos da Resposta Ventilatória durante Exercício

Prezado participante da pesquisa,

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa ***A Oxigenação Muscular Periférica Durante o Exercício Dinâmico em Pacientes com DPOC, Insuficiência Cardíaca e Overlap comparada a Indivíduos Saudáveis: Efeitos da Resposta Ventilatória durante Exercício***, desenvolvida por Marcos Vinicius de Sousa Fernandes, Weder Alves da Silva e Natalia Souza Gomes, discentes de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob orientação do Professor Dr. Gaspar Rogerio da Silva Chiappa.

O convite a sua participação se deve ao fato do Sr(a) possuir o diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), ou Insuficiência Cardíaca (IC) ou ter as duas doenças associadas (DPOC-IC), chamada de overlap.

O objetivo central do estudo é: Analisar o impacto eficiência da ventilação, durante exercício, induzida pela ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) e Heliox (Hélio e oxigênio a 21%), na perfusão sanguínea da musculatura periférica e resposta ao exercício de pacientes com DPOC, IC, DPOC-IC comparada a indivíduos saudáveis pareado pelo sexo.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas a partir do esclarecimento de todos os procedimentos, incluindo etapas de avaliação e intervenção. Os dados pessoais obtidos durante o estudo não serão publicados. A identificação será realizada por letras ou números. A privacidade e a confidencialidade de todos os participantes serão mantidas em sigilo total.

Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro, mantendo todos os arquivos obtidos em um armário trancado com cadeado.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito por telefone, através dos números: Marcos Vinicius de Sousa Fernandes (62) 99348-7219, Weder Alves da Silva (64) 98117-2047, Natália Souza Gomes (62) 98138-9353 Gaspar Rogerio da Silva Chiappa (51) 99117-7267.

A sua participação consistirá em buscar as informações sobre sua história clínica, sendo realizado exame físico, testes de função pulmonar, teste de cardiopulmonar incremental e submáxima. O indivíduo que concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido deverá realizar os testes listados abaixo:

Entrevista: O Sr(a) será entrevistado pelo pesquisador responsável para que possamos estar anotando seus dados sociodemográficos (peso, estatura, idade, endereço, medicação que faz uso) e sua história clínica (anamnese). Tempo média da entrevista (15 minutos).

Testes de função pulmonar: Esse teste consiste em respirar num tubo até o seu folego acabar. Durante o teste serão avaliados a quantidade máxima de ar que entra no seu pulmão e a quantidade de ar que sai dos pulmões. Durante o teste o Sr(a) poderá usar inalação de 400 mcg de salbutamol por meio de um inalador dosimetrado. Tempo média desse estimado é estimado em 60 minutos.

Teste de cardiopulmonar incremental: Esse teste consiste em verificar a sua condição em fazer exercício. O teste será realizado numa bicicleta para deixar mais confortável, onde avaliaremos o tempo de exercício e a resposta do seu coração durante o teste. Durante o teste, a intensidade do exercício vai aumentando a cada minuto. Tempo média do exame, contando desde a sua preparação até o final do teste, estimado em 60 minutos.

Teste de cardiopulmonar de carga constante: Esse teste consiste em verificar a sua condição em fazer exercício. O teste cardiopulmonar de carga constante será realizado numa bicicleta cuja carga permanecerá sempre a mesma, onde avaliaremos o tempo de exercício e a resposta do seu coração durante o teste. Tempo média do exame, contando desde a sua preparação até o final do teste, estimado em 60 minutos. Serão necessários repetir o mesmo teste durante 3 vezes, um em condição ar ambiente, ou seja, respirando com o ar a sua volta; outro, respirando num tubo contendo uma mistura de gás (hélio e oxigênio a 21% de fração inspirada), e outro teste usando um equipamento de ventilação não invasiva (equipamento que auxiliará a sua respiração, sem causar esforço).

Os sujeitos participarão individualmente e todas as sessões serão totalmente supervisionadas. Se necessário, os indivíduos poderão usar um broncodilatador de curta ação.

Os participantes da pesquisa serão separados em três grupos:

- a) Insuficiência cardíaca (IC)
- b) Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- c) Associação entre DPOC e IC

As entrevistas com seus dados sociodemográficos e sua história clínica (anamnese) serão transcritas e armazenadas em um armário trancado com cadeado e, somente o pesquisador e seu orientador terão acesso.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/UniEVANGÉLICA.

Os riscos aqui descritos estarão associados ao teste cardiopulmonar. Os testes incrementais são testes em que o participante precisará ficar pedalando até não aguentar mais, ou sentir algum sintoma que faz com que o teste seja interrompido. Durante o teste é possível que sinta tontura, dor de cabeça ou até mesmo dores nas pernas. Esses sintomas são frequentes nesse tipo de teste, e cessados após o término do teste. É possível que após o teste sinta dores musculares em função do exercício. Durante todo teste, o Sr(a) será monitorizado para que possamos ter controle dos seus sinais vitais.

É importante ressaltar, que a sua participação é essencial para que possamos compreender o que acontece com a sua resposta ao exercício durante os testes propostos. O Sr(a) terá o benefício de obter os resultados dos exames para que possa levar ao seu médico.

Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos. Os nomes dos pacientes não serão divulgados em nenhuma apresentação dos resultados.

Confidencialidade e privacidade dos dados

- 1) Os dados do participante da pesquisa são confidenciais e serão encaminhados aos pesquisadores para análises estatísticas somente após a devida anonimização por códigos;
- 2) Somente os pesquisadores, poderão ter acesso aos dados pessoais dos participantes, assegurando o compromisso profissional com o sigilo absoluto das informações no TCLE.
- 3) Não será usado informações de prontuários.

Assinatura do Pesquisador Responsável – UniEVANGÉLICA

Contato com o(a) pesquisador(a) responsável:

Gaspar Rogerio da Silva Chiappa. Tel. (51) 99117-7267.

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária – Anápolis/GO
CEP: 75083-580

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE
DE PESQUISA**

Eu, _____ CPF nº _____,
abaixo assinado, concordo voluntariamente em participar do estudo acima
descrito, como participante. Declaro ter sido devidamente informado e
esclarecido pelo pesquisador Marcos Vinicius de Sousa Fernandes e Gaspar
Rogerio da Silva Chiappa sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela
envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha

participação. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e recebi telefones para entrar em contato, a cobrar, caso tenha dúvidas. Fui orientado para entrar em contato com o CEP - UniEVANGÉLICA (telefone 3310-6736), caso me sinta lesado ou prejudicado. Foi-me garantido que não sou obrigado a participar da pesquisa e posso desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Recebi uma via deste documento.

Anápolis, ____ de _____ de 20____,

Assinatura do participante da pesquisa

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

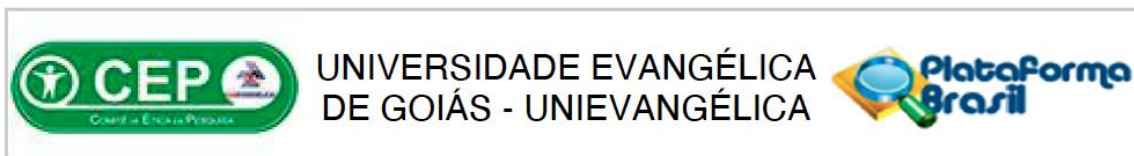
Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UniEVANGÉLICA:

Tel e Fax - (0XX) 62- 33106736

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A Oxigenação Muscular Periférica Durante o Exercício Dinâmico em Pacientes com DPOC, Insuficiência Cardíaca e Overlap comparada a Indivíduos Saudáveis: Efeitos da Resposta Ventilatória durante Exercício

Pesquisador: Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 51596221.4.0000.5076

Instituição Proponente: Centro Universitário de Anápolis - Unievangélica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1823498.pdf	09/03/2022 14:46:23		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.docx	09/03/2022 14:46:02	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/03/2022 14:45:39	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Marcos_Natalia_Weder_v4_plataforma_brasil.docx	09/03/2022 14:45:20	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto2_signed.pdf	29/11/2021 14:45:19	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito
Outros	Declaracaoorientador.pdf	09/09/2021	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito

Outros	Declaracaoorientador.pdf	16:11:17	Silva Chiappa	Aceito
Outros	ficha.pdf	09/09/2021 16:10:28	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito
Outros	COparticipante.pdf	09/09/2021 16:09:22	Gaspar Rogério da Silva Chiappa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANAPOLIS, 04 de Abril de 2022

Assinado por:
Constanza Thalse Xavier Silva
(Coordenador(a))