

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE

RODRIGO KOCH

**DIFERENÇA MÍNIMA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA PARA O TESTE DE
ENDURANCE EM CICLOERGOMETRO COM SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO
INVASIVO NA DPOC: UM MODELO DE PREVISÃO**

CAMPO GRANDE/MS
2022

RODRIGO KOCH

**DIFERENÇA MÍNIMA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA PARA O TESTE DE
ENDURANCE EM CICLOERGOMETRO COM SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO
INVASIVO NA DPOC: UM MODELO DE PREVISÃO**

Tese apresentada como requisito para defesa de Título de Doutorado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller. Linha de pesquisa: Respostas ao exercício e saúde humana.

CAMPO GRANDE/MS
2022



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Doutorado

Aos doze dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e dois, às catorze horas e trinta minutos, na videoconferência (à distância), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Paulo de Tarso Guerrero Muller (UFMS), Albert Schiaveto de Souza (UFMS), Alexandre Simoes Dias (UFRGS), Jorge Luiz de Andrade Trindade (FEEVALE) e Paulo Eugenio Oliveira de Souza e Silva (UNB), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: **RODRIGO KOCH**, CPF 01277572011, Área de concentração em Saúde e Sociedade, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**DIFERENÇA MÍNIMA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA PARA O TESTE DE ENDURANCE EM CICLOERGÔMETRO COM SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO INVASIVO NA DPOC: UM MODELO DE PREVISÃO**" e orientação de Paulo de Tarso Guerrero Muller. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AVALIAÇÃO
Dr. Paulo de Tarso Guerrero Muller (Interno)	APROVADO	
Dr. Albert Schiaveto de Souza (Interno)	APROVADO	
Dr. Alexandre Simoes Dias (Externo)	APROVADO	
Dr. Jorge Luiz de Andrade Trindade (Externo)	APROVADO	
Dra. Karla Luciana Magnani Seki (Externo) (Suplente)		
Dr. Paulo Eugenio Oliveira de Souza e Silva (Externo)	APROVADO	
Dr. Silvio Assis de Oliveira Junior (Interno) (Suplente)		

RESULTADO FINAL:

Aprovação Aprovação com revisão Reprovação

OBSERVAÇÕES:

O ALUNO APRESENTOU SUA DEFESA NO TEMPO ESTIPULADO ENTRE 40-50 MINUTOS E FOI
QUESTIONADO PELOS MEMBROS DA BANCA. FOI APROVADO PELOS MESMOS APÓS REUNIREM-SE
EM SALA DE AVALIAÇÃO CONDUZIDA PELO PRESIDENTE. APÓS, O RESULTADO FOI PROCLAMADO
AO CANDIDATO E DEMAIS PRESENTES.

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluno

À minha esposa Caroline por todo o apoio, incentivo e dedicação durante essa caminhada, aos meus pais Ester e Lauri e à minha irmã Lilian, pelo apoio e incentivo em todas as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por estar presente em todos os momentos, pelas oportunidades e conquistas.

Aos meus pais, Lauri e Ester, e minha irmã Lilian por todos os ensinamentos, pelo apoio em todos os momentos da vida e, mesmo estando distantes, pela ajuda e compreensão.

À minha esposa Caroline por todo apoio, dedicação e carinho. Obrigado por fazer parte da minha vida.

Ao meu filho Augusto, que mesmo ainda sem saber traz força e determinação para esse momento.

Ao meu orientador, Dr. Paulo de Tarso, por todos os ensinamentos, tempo e dedicação durante todo esse período e todo o apoio dispensado na realização desse trabalho.

Ao grande amigo Tiago Lemos, fisioterapeuta e companheiro de pesquisa, pelo excepcional auxílio e grandes ensinamentos compartilhados durante todas as etapas de realização desse trabalho.

Aos amigos Gabriel, Lucas, Alessandro, Fernanda, Andrea e Rodrigo, estimados colegas de trabalho e grandes amigos pelos constantes ensinamentos e auxílio na realização desse trabalho.

À minha aluna e agora, colega de profissão Katiuscia pelas dificuldades compartilhadas e grande auxílio durante a pesquisa, com certeza serás uma grande profissional.

À colega Fernanda Dias pelo grande auxílio prestado nessa etapa.

A ASSOBRAFIR pelo empréstimo do aparelho de VNI, para a execução dessa pesquisa.

À equipe do Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do HU, sempre disposta a auxiliar em todas as etapas da realização desse trabalho.

Especial agradecimento a todos os pacientes que, voluntariamente, sujeitaram-se a inúmeros testes e exames.

Os frutos dessa conquista passam com certeza pelas mãos de todos aqueles que de uma forma ou de outra estiveram envolvidos na realização desse trabalho. Levarei sempre comigo seus ensinamentos.

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein.

RESUMO

KOCH, R. **Diferença mínima clinicamente significativa para o teste de *endurance* em cicloergometro com suporte de ventilatório não invasivo na DPOC: um modelo de previsão.** Campo Grande – MS, 2022. [Tese de Doutorado Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pelo aparecimento precoce da dispneia, sendo esse um importante fator limitante das atividades físicas. A reabilitação física com recurso de ventilação não invasiva (VNI) é indicado para uma parcela desta população. O objetivo desta pesquisa foi estudar um modelo de previsão para a resposta mínima clinicamente significativa (RMCS) ao teste de *endurance* (Tlim, tempo máximo de tolerância ao exercício) em cicloergometro com VNI na DPOC, e como objetivo secundário estudar variáveis clínico-fisiológicas e de imagem, buscando prever o desfecho para RMCS à VNI no exercício (aumento de 33% no Tlim), em um ensaio clínico uni-cego e randomizado do tipo crossover. Foi utilizada a modalidade de VNI com dois níveis de pressão para a realização dos testes de carga constante, com incrementos da IPAP baseados em sintomas de desconforto respiratório. Participaram do estudo 30 pacientes, submetidos a avaliação da função pulmonar basal, incluindo eletromiografia (EMG) durante a manobra de capacidade inspiratória (CI), teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental, força muscular inspiratória (PImax) antes e após o TECP (%variação) e testes de carga constante (TCC) com intervenção SHAM e VNI randomizado. Após os testes, os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com o nível de resposta: respondedor (R, n=15) e não respondedor (NR, n=15). Não foram observadas diferenças clínicas e de imagem entre os dois grupos. A função pulmonar basal e o TECP incremental não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos ($p>0,05$). Porém, foram observadas diferenças significativas na análise da %variação da PImax ($p<0,01$) e na intensidade de potencial elétrico muscular do esternocleidomastoideo durante a manobra de CI, no repouso ($p<0,01$). Na análise de regressão logística multivariada, foi possível criar um modelo preditivo com estas duas variáveis, que apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 87% para prever o desfecho RMCS, associada a VNI em pacientes com DPOC.

Palavras chaves: DPOC, Exercício, Ventilação não invasiva.

ABSTRACT

KOCH, R. **Minimum clinically important difference for cycle ergometer endurance test with noninvasive ventilatory support in COPD: a predictive model.** Campo Grande – MS, 2022. Doctoral Thesis - Federal University of Mato Grosso do Sul]

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the early onset of dyspnea, which is an important limiting factor of physical activities. Physical rehabilitation using non-invasive ventilation (NIV) is indicated in a portion of this population. The objective of this research was to study a prediction model for the minimum clinically important difference (MCID) to the endurance test (Tlim, maximum exercise tolerance time) on a cycle ergometer with NIV in COPD, and as a secondary objective to study clinical-physiological and of imaging, seeking to predict the outcome for MCID at exercise with NIV (33% increase in Tlim), in a single-blind, randomized crossover clinical trial. The NIV modality of two pressure levels was used, with increments based on symptoms of respiratory discomfort. Thirty patients participated in the study, who underwent baseline pulmonary function assessment, including electromyography (EMG) during the inspiratory capacity (IC) maneuver, incremental cardiopulmonary exercise test (CPET), inspiratory muscle strength (PImax) before and after CPET (%variation) and constant load tests (CBT) with SHAM intervention and randomized NIV. After the tests, the individuals were divided into two groups, according to the level of response: responder (R, n=15) and non-responder (NR, n=15). No clinical or imaging differences were observed between the two groups. Baseline lung function and incremental CPET were similar between the two groups ($p>0.050$). However, significant differences were observed in the analysis of the %variation of MIP ($p<0.010$) and in the intensity of the sternocleidomastoid muscle electrical potential during the IC maneuver, at rest ($p<0.010$). In the multivariate logistic regression analysis, it was possible to create a predictive model with these two variables, which showed a sensitivity of 80% and specificity of 87% to predict the RMCS outcome, associated with NIV in patients with COPD.

Keywords: COPD, Exercise, Noninvasive ventilation.

Lista de Figuras

Figura 1 - Gráfico mostrando o percentual de mudança no Tlim durante o exercício em cicloergometro com VNI. Dados da literatura.....	27
Figura 2 - Fluxograma de coleta de dados.....	39
Figura 3 - Representação do posicionamento dos eletrodos para avaliação da eletromiografia de superfície.....	47
Figura 4 - Apresentação da análise do sinal eletromiográfico realizado durante o período de repouso, antes do TECP incremental em respiração tranquila (quadrado preto) e durante a manobra de capacidade inspiratória (quadrado azul)	49
Figura 5 - Fluxograma de seleção da amostra e seguimento do estudo.....	53
Figura 6 - Gráfico <i>Box plot</i> comparando os valores do Tlim mensurados durante o TCC entre os Grupos R e NR e as intervenções SHAM e VNI.....	60
Figura 7 - Percentual da diferença no tempo de exercício nas intervenções SHAM e VNI entre os grupos R e NR.....	60
Figura 8 - Gráfico qq-plot de resíduos.....	62

Lista de tabelas

Tabela 1 - Variáveis demográficas, de função pulmonar, muscular respiratória e TCAR nos Grupos R e NR.....	54
Tabela 2 - Variáveis obtidas no repouso e no pico do exercício do TECP incremental nos grupos R e NR.....	56
Tabela 3 - Variáveis obtidas na análise da atividade elétrica muscular através da EMGs antes do TECP incremental.....	57
Tabela 4 - Variáveis obtidas no teste de carga constante nos grupos R e NR para a intervenção SHAM e BiLEVEL.....	59
Tabela 5 - Variáveis selecionadas pelo modelo de análise de regressão logística multivariada.....	61
Tabela 6 - Sensibilidade e especificidade do modelo de previsão da resposta mínima clinicamente significativa à VNI.....	62
Tabela 7 - Estimativa dos parâmetros para o modelo selecionado.....	63

Lista de abreviaturas e siglas

BILEVEL	Ventilação com dois níveis de pressão
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
CAT	Teste de avaliação da DPOC
CI	Capacidade Inspiratória
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual forçada
CVF	Capacidade vital funcional
DC	Débito cardíaco
DLco	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPM	Densidade pulmonar média
DTFP	Diretrizes para testes de função pulmonar
ECON	Esternocleidomastoideo
EMG	Eletromiografia
EMGs	Eletromiografia de superfície
EPAP	Pressão expiratória positiva na via aérea
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GOLD	Iniciativa global para DPOC
HD	Hiperinsuflação dinâmica
HP	Hiperinsuflação pulmonar
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato de Sódio
Hb	Hemoglobina
Hz	Hertz
IPAP	Pressão positiva inspiratória na via aérea
IMC	Índice de massa corporal
L	Litros
LAA	Low Pulmonary Attenuation / Porcentagem de enfisema pulmonar
mL	Mililitros

mMRC	modified Medical Research Council
mmHg	Milímetros de mercúrio
MMII	Membros Inferiores
NR	Não Responder
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PEEP	Pressão expiratória positiva final
PEEPi	Pressão expiratória positiva final intrínseca
pH	Potencial de hidrogênio sanguíneo
pCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
P _{Imáx}	Pressão inspiratória máxima
R	Respondedor
RMS	Root mean square / potência média quadrática
RP	Reabilitação pulmonar
pO ₂	Pressão arterial de dióxido de oxigênio
SO ₂	Saturação de oxigênio
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCC	Teste de exercício em carga constante
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
T _{Lim}	Tempo de tolerância máxima ao exercício
VE	Ventrículo esquerdo
VR	Volume residual
V _{CO₂}	Volume gás carbônico exalado a nível da boca
V _c	Volume corrente
V _E	Volume minuto
V _{O₂}	Consumo de oxigênio
VEF ₁	Volume expiratório forçado primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de Tiffeneau
VNI	Ventilação não invasiva
VPE	Volume pulmonar de enfisema

VPN	Volume pulmonar normal
VPP	Ventilação proporcional assistida
VPS	Ventilação por pressão de suporte
VPT	Volume pulmonar total
VVM	Ventilação voluntária máxima
W	Watts

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
2) REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	18
<u>2.1.1 Epidemiologia da doença</u>	<u>19</u>
<u>2.1.2 Fatores limitantes ao exercício na DPOC</u>	<u>20</u>
2.1.2.1 Limitações Centrais.....	22
2.1.2.2 Limitações periféricas	23
2.2 Reabilitação Pulmonar e VNI	25
2.3 Resposta a Ventilação não invasiva no exercício	27
<u>2.3.1 Fatores relacionados ao parênquima pulmonar e VNI</u>	<u>28</u>
<u>2.3.2 Fatores Cardiovasculares e VNI</u>	<u>29</u>
<u>2.3.3 Fatores musculares periféricos e respiratórios relacionados a VNI</u>	<u>31</u>
<u>2.3.4 Fatores relacionados a modos ventilatórios</u>	<u>32</u>
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4 HIPÓTESES	35
5 METODOLOGIA	36
5.1 Tipo do estudo	36
5.2 População e amostra	36
<u>5.2.1 Critérios de Inclusão</u>	<u>36</u>
<u>5.2.2 Critérios de Não Inclusão</u>	<u>37</u>
<u>5.2.3 Critérios de Exclusão</u>	<u>37</u>
5.3 Protocolo de coleta de dados e delineamento do estudo	37
5.4 Instrumentos de avaliação	40
<u>5.4.1 Prova de função pulmonar</u>	<u>40</u>
5.4.1.1 Espirometria	40
5.4.1.2 Teste de difusão pulmonar	41
5.4.1.3 Gasometria arterial.....	41
<u>5.4.2 Mensuração da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx})</u>	<u>42</u>
<u>5.4.3 TECP em cicloergometro</u>	<u>43</u>

5.4.4 Avaliação da hiperinsuflação dinâmica	45
5.4.5 Eletromiografia de superfície de músculos respiratórios (EMGs)	46
5.4.6 Avaliação da PImáx pré e pós exercício	48
5.4.7 Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR)	49
5.4.8 Teste de exercício de carga constante (TCC)	49
5.4.9 Ventilação Não Invasiva (VNI)	50
5.5 Processamento de dados e análise estatística	51
5.6 Aspectos Éticos	52
6 RESULTADOS	53
7 DISCUSSÃO	65
8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	72
9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	73
CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	88
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	92
APÊNDICE 2 – FICHA DE COLETA DE DADOS	95
APÊNDICE 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS EMGs	97
APÊNDICE 4 – RELATÓRIO ANÁLISE ESTATÍSTICA	98
APÊNDICE 5 – EXEMPLIFICAÇÃO USO DA EXPRESSÃO MATEMÁTICA	103
APÊNDICE 6 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA	104

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma das três maiores causas de morbi-mortalidade em todo o mundo, sendo considerada um insulto à saúde prevenível e tratável, caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, não totalmente reversível. Geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de substâncias nocivas, como fumaça e gases ou partículas, especialmente do tabaco. O tempo de exposição aos fatores nocivos é fator determinante para a gravidade da doença, que tem, no aparecimento precoce da dispneia, o principal fator incapacitante, resultando em constante diminuição da capacidade de exercício.

Nesse contexto, a reabilitação pulmonar é componente essencial no tratamento da DPOC com efeitos positivos sobre a tolerância ao exercício, redução da dispneia, melhora das atividades de vida diárias, bem-estar e adaptação social, além de importante redução das exacerbações e custos com a saúde culminando em melhora da qualidade de vida. Várias revisões (incluindo Cochrane) e metanálises estão de acordo sobre isso.

A reabilitação deve ter por base a prescrição de exercícios individualizados com dosagens de exercícios específicos que permitam que as adaptações induzidas pelo exercício ocorram de forma suficiente para superar as alterações funcionais que ocorrem nesses indivíduos levando a um desbalanço entre as necessidades do sistema muscular e respiratório e a capacidade de o indivíduo gerar força.

Apesar dos inegáveis benefícios relacionados à reabilitação, há uma parcela considerável de pacientes que, mesmo na vigência da reabilitação, não respondem com melhora da tolerância ao exercício, independente do ambiente, clínico ou domiciliar.

Essa parcela da população não apresenta resposta sobre o nível de atividade física nem na qualidade de vida. A ausência de resposta positiva à reabilitação pode ser ocasionada por uma incapacidade de responder às modificações adaptativas induzidas pelo exercício. Para esse grupo, especificamente, é indicada a utilização de terapias combinadas com o objetivo de aumentar a intensidade do treinamento. Entre as opções terapêuticas relacionadas a adaptações ventilatórias estão o uso de Heliox, oferta de oxigênio ou ventilação não invasiva (VNI).

O objetivo do uso da VNI nos pacientes com DPOC está associado a diminuição da sobrecarga muscular respiratória, através da atuação como músculo adicional, sob o controle do drive neural do paciente, permitindo a realização de exercícios de maior intensidade e duração, favorecendo o processo de reabilitação.

No entanto, evidências têm mostrado que a utilização dessas terapias nos programas de reabilitação de modo rotineiro e indiscriminado não deve ser encorajada e vários autores indicaram a necessidade premente de selecionar eventuais respondedores, pois existe uma variação entre 4% - 114% no incremento da tolerância ao exercício, com VNI, e uma taxa de resposta média de 50% para uma mínima mudança clinicamente significativa.

Em razão das últimas publicações que indicam a necessidade do uso da VNI com terapia adjunta à reabilitação pulmonar somente em populações selecionadas de DPOC, essa pesquisa tem como objetivo analisar eventuais diferenças clínico-funcionais em respondedores e um modelo de previsão para a resposta mínima clinicamente significativa ao teste de *endurance* em cicloergometro com suporte de ventilatório não invasivo na DPOC.

2) REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, caracterizada pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, não totalmente reversível. Geralmente é progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de substâncias nocivas, como fumaça e gases ou partículas, especialmente do tabaco. Esse processo inflamatório é responsável por alterações estruturais nos brônquios, bronquíolos e parênquima pulmonar, podendo causar bronquite crônica, bronquiolite obstrutiva e enfisema pulmonar, respectivamente. A destruição do parênquima pulmonar leva a uma perda de conexões alveolares e diminui o recolhimento elástico do pulmão, diminuindo a habilidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMONIA E TISIOLOGIA, 2004).

A presença de DPOC ocasiona grande impacto socioeconômico e sofrimento às pessoas com essa doença, tendo por bases três fatores principais, a gravidade da doença, presença de exacerbações frequentes e a presença de comorbidades (30 a 57% dos pacientes com DPOC). Além disso, provoca um considerável impacto econômico aos sistemas de saúde devido às constantes reinternações, associadas à alta taxa de mortalidade dessa população (LÓPEZ-CAMPOS, TAN, SORIANO, 2016).

Embora essa doença comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas, podendo causar diminuição de massa muscular, doenças cardiovasculares, depressão, osteopenia e infecções crônicas, que, muitas vezes, contribuem para a gravidade dessa doença (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2022).

Entre os pacientes com essa doença, a principal queixa é a sensação de dispneia, seja em repouso ou durante atividades físicas, estando associada a complexas alterações funcionais que extrapolam a simples obstrução ao fluxo aéreo, tornando-se componente importante à perda da capacidade oxidativa mitocondrial

muscular, atrofia muscular, desbalanço oxidantes/antioxidantes e alterações cardiocirculatórias (RABE et al., 2007).

A limitação ao exercício, com desenvolvimento precoce de dispneia e fadiga, é comum entres os pacientes com DPOC. Estes são os principais sintomas que implicam na diminuição do desempenho nas atividades da vida diária, bem como na redução da qualidade de vida relacionada à saúde. Reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a participação dos pacientes nas atividades da vida diária são, portanto, os principais objetivos da reabilitação pulmonar em DPOC (MAIA et al., 2012; WEHRMEISTER et al., 2011).

2.1.1 Epidemiologia da doença

A DPOC é a maior causa de morbi-mortalidade em todo o mundo, gerando sofrimento aos pacientes e óbito precoce em razão da doença e suas complicações. Atualmente está entre as três maiores causas de óbito em todo mundo, principalmente nos países de média e baixa renda. Além disso, há projeções de aumento na prevalência da doença em razão da contínua exposição aos fatores de risco e envelhecimento populacional (MANNINO, BUIST 2007; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2022).

O projeto Latino-Americano para investigação da DPOC encontrou uma prevalência maior em pessoas com mais de 60 anos sendo ela de 7,8% na Cidade do México, 12,1% em Caracas, 15,8% em São Paulo, 16,9% em Santiago e 19,7% em Montevideú. Em todas as 5 cidades investigadas a prevalência foi maior em homens do que em mulheres (MENEZES et al., 2006).

O fardo mundial dessa doença se torna ainda relevante quando são observadas altas taxas de subdiagnóstico encontradas, que, quando somadas, podem elevar ainda mais o número de pacientes com essa enfermidade. Essas taxas representam valores próximos a 75%, considerando países como Espanha e Estados Unidos e a cidade de São Paulo, no Brasil (MOREIRA et al., 2014).

Mesmo com a diminuição das taxas do uso de tabaco em todo mundo, chegando a aproximadamente 30% desde 1990, ainda há um considerável número de tabagistas, o que contribui para as altas taxas de morbi-mortalidade dessa doença.

Apesar da vigência de campanhas mundiais pela diminuição do uso do cigarro, outros fatores para o desenvolvimento da DPOC vêm aumentando sua contribuição: (I) exposição passiva à fumaça do tabaco; (II) poluição ambiental, fumaça produzida por indústrias, casa e veículos; (III) poluição doméstica do ar, pela queima de biomassa para preparo de alimentos e aquecimento dos ambientes; (IV) exposição ocupacional, fumaça, gases e poeira de grãos, algodão e construção, além de outros poluentes como fumaça de copiadoras, poeira de papel, tintas e solventes (RUVUNA, SOOD, 2020).

2.1.2 Fatores limitantes ao exercício na DPOC

O completo entendimento dos determinantes da limitação ao exercício em pacientes com DPOC ainda permanece controverso. O principal papel parece estar relacionado à dispnéia juntamente com a fadiga muscular periférica, que nesses pacientes é mais suscetível de ocorrer do que em sujeitos saudáveis de mesma idade e na mesma intensidade de exercício (O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001; MADOR; BOZKANAT; KUFEL, 2003; AMANN et al., 2010).

Outros fatores também parecem contribuir para a limitação ao exercício, tais como anormalidades nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar, hipóxia e/ou hipercapnia, estresse oxidativo, senescência, disfunção hormonal, inflamação sistêmica, uso crônico ou repetitivo de fármacos (corticosteroides) e depleção nutricional, além da presença de hipertensão arterial sistêmica e doenças cardíacas, frequentemente associadas ao tabagismo (FREITAS; PEREIRA; VIEGAS, 2007; RONDELLI et al., 2009).

A limitação ao fluxo expiratório e aumento da frequência respiratória no exercício podem reduzir o tempo de exalação do ar, resultando em um aumento do volume de reserva expiratório, condição conhecida como hiperinsuflação dinâmica (HD), que ocorre durante o exercício em pacientes com DPOC. Nessa condição, a respiração a nível de volume corrente ocorre cada vez mais próxima da capacidade pulmonar total (O'DONNELL; REVILL; WEBB, 2001).

Como consequência da hiperinsuflação dinâmica, ocorre um aumento da pressão positiva expiratória final intrínseca e do trabalho respiratório, resultando em

dispneia severa durante o esforço, reduzindo a tolerância ao exercício (AMBROSINO; CIGNI, 2015).

Segundo O'Donnel, Revill e Webb (2001), a hiperinsuflação dinâmica e a consequente restrição à expansibilidade pulmonar durante o exercício podem contribuir para a redução da performance ao exercício nesses pacientes. Embora a restrição à expansibilidade pulmonar seja um importante fator causador de dispneia, ela também está associada a alterações no padrão ventilatório.

A diminuição da pressão de retração elástica pulmonar e o aumento da resistência das vias aéreas, com consequente aumento da constante de tempo mecânica do sistema respiratório. Com o aumento da frequência respiratória, o tempo expiratório diminui e pode ser tornar ineficiente, o que contribuiria para um aumento do volume pulmonar e hiperinsuflação, principalmente em exercícios de maior intensidade (FRAZÃO et al., 2019; GAGNON et al., 2014).

Além disso, o aumento dos volumes pulmonares ao final da expiração (hiperinsuflação) pode, em parte, determinar a força muscular inspiratória e afetar o desempenho cardíaco e consequente função muscular periférica durante o exercício (O'DONNEL, REVILL E WEBB, 2001).

Durante o exercício físico, ocorre um aumento do trabalho respiratório que leva a uma inversão do fluxo sanguíneo dos membros inferiores para o sistema respiratório. Esse efeito reflete em aparecimento precoce de fadiga nos membros inferiores (BORGHI-SILVA et al., 2008). Essa cascata de efeitos parece ser mais acentuada em pacientes com DPOC, o que resulta, também, na diminuição da tolerância ao exercício (AMANN et al., 2010; AMBROSINO; CIGNI, 2015).

A redução do fluxo sanguíneo para os membros inferiores é causada pelo aumento da resistência vasculares nesse segmento como consequência de fadiga muscular respiratória, especialmente do diafragma, sendo denominado de metaborreflexo originário do diafragma ou metaborreflexo muscular respiratório (SHEEL et al., 2001).

Dentre os diversos fatores que podem determinar as limitações ao exercício físico, podemos citar a fraqueza muscular periférica e a dispneia, que tem como importante fator associado à fraqueza muscular respiratória.

2.1.2.1 Limitações Centrais

A presença de uma resposta ventilatória aumentada, associada à oscilação da ventilação durante o esforço são fatores relacionados ao aumento dos volumes pulmonares levando a restrições mecânicas mais precoces e piora da dispneia durante o exercício, ou seja, respirar com altos volumes pulmonares tem um impacto negativo na hemodinâmica desses pacientes (ROCHA et al., 2019).

A hiperinsuflação pulmonar em repouso e a redução da capacidade inspiratória predis põem o aparecimento de restrições mecânicas na expansão do volume corrente à medida que as necessidades ventilatórias aumentam durante o exercício (GUENETTE, WEBB, O'DONNELL, 2012).

É possível que o aumento da HP durante o exercício poderia atuar como um fator que reduz ainda mais a capacidade já limitada de acomodar sangue nos pulmões durante o exercício, isto é, recrutamento capilar pulmonar, contribuindo para a redução da resposta cardiovascular, pela incapacidade de aumentar o débito cardíaco (GOELZER et al., 2016).

Pacientes com hiperinsuflação dinâmica (HD) leve à moderada ($\Delta CI < 350\text{ml}$) e maior pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) (dependente da contração atrial para manter um nível adequado de enchimento do VE) têm dificuldade em manter o débito cardíaco adequado às demandas de exercício devido às interações cardiopulmonares (GOELZER et al., 2016; MULLER et al., 2018).

Assim como a hiperinsuflação, anormalidades mecânicas, como aumento da pressão intratorácica associada à diminuição da oxigenação podem alterar negativamente a resposta do débito cardíaco durante o exercício na DPOC (CHIAPPA et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2015), o que pode levar à alteração nos ajustes da frequência cardíaca (BAFFA et al., 2021), com manifestações clínicas como alterações na disponibilidade de oxigênio, principalmente nos tecidos com maior demanda, como o sistema nervoso central e os músculos esqueléticos durante o exercício ativo (OLIVEIRA et al., 2015).

A presença de hipoxemia está relacionada a um aumento da liberação de radicais livres, que podem causar dano aos músculos e tecido cerebral com consequente limitação funcional e cognitiva (CRUTHIRDS et al., 2021), e baixa performance física (PEREZ et al., 2019).

Outro importante fator é a presença precoce de enfisema, que, normalmente é assintomática por um longo período. Manifestações clínicas ou alterações na função pulmonar só serão detectadas pela avaliação clínica após uma destruição maior que 30% do total do parênquima pulmonar (FERNANDES, FERNANDES, MESQUITA, 2016), mesmo assim o percentual de enfisema avaliado pela TCAR apresentou uma correlação forte com a avaliação funcional de obstrução do fluxo aéreo (espirometria) (SCHROEDER et al., 2010).

Um estudo demonstrou que indivíduos com valores similares de VEF₁, ou seja, estágios semelhantes da doença, podem apresentar diferentes variações na quantificação do enfisema quando avaliados pela tomografia (MAKITA et al., 2007).

2.1.2.2 Limitações periféricas

A fraqueza muscular respiratória é comum em pacientes com DPOC e tem importante papel na hipercapnia, dispneia, dessaturação noturna e redução na distância de caminhada (HILL et al., 2006; MULLER; VIEGAS; PATUSCO, 2012; GOSSELINK et al., 2011; CHARUSSIN et al., 2013).

Durante o exercício, os pacientes com DPOC têm um aumento do trabalho do diafragma em comparação a sujeitos saudáveis, levando a um aumento na sensação de dispneia (GOSSELINK et al., 2011), podendo estar relacionada à disfunção da musculatura respiratória, que parece ser resultado de alterações estruturais no tórax, além de fatores sistêmicos e/ou alterações estruturais nos músculos respiratórios (BISSET et al., 2012).

De um lado, os músculos respiratórios enfrentam um aumento na carga ventilatória causada por alterações nas propriedades mecânicas do pulmão (complacência, elastância e resistência) gerando sobrecarga da musculatura (GEA; AGUSTÍ; ROCA, 2013), por outro, a hiperinsuflação crônica com aumento médio da PEEP resulta em um encurtamento do diafragma, causando um achatamento de sua cúpula, produzindo uma mudança na curva tensão-comprimento das fibras musculares do diafragma, gerando menor força muscular (BISSET et al., 2012; MCCONNELL; ROMER, 2004).

Todos esses fatores levam a um desencontro entre as necessidades mecânicas do sistema e sua capacidade funcional, assim como entre a demanda metabólica e a energia gasta pelos músculos respiratórios durante a ventilação espontânea (BARREIRO; GEA, 2014).

É provável que essas alterações não causem influência sobre a ventilação em repouso, porém contribuem para a dispneia, diminuição da capacidade de exercício e falência ventilatória em casos de exacerbação (RAMIREZ-SARMIENTO et al., 2002), também podendo contribuir como limitantes do treinamento físico em programas de reabilitação.

Pacientes com DPOC apresentam diversos graus de comprometimento sobre o sistema muscular esquelético, perda de massa magra e anormalidades bioenergéticas, que resultam em disfunções musculares levando a uma diminuição ainda maior na capacidade de exercício (DOURADO, 2011).

Uma das possíveis causas da acentuada suscetibilidade à fraqueza muscular periférica pode ser atribuída às alterações causadas pela DPOC nas propriedades intrínsecas dos músculos (diminuição da atividade de enzimas oxidativa e aumento da atividade glicolítica, além de alteração das fibras resistentes à fadiga). Juntas essas alterações causam, independente da carga de trabalho ou oferta de oxigênio, um rápido acúmulo de fosfatos inorgânicos e íons de hidrogênio, que contribuem para o rápido desenvolvimento de fadiga muscular (AMANN et al., 2010), impossibilitando o treinamento físico adequado, diminuindo a capacidade funcional do indivíduo com essa doença.

A disfunção muscular periférica está presente em aproximadamente um terço dos pacientes com DPOC, tendo consequências clínicas importantes, como diminuição da tolerância ao exercício, diminuição da qualidade de vida, aumento no uso dos serviços de saúde e mortalidade. O declínio muscular desses pacientes, especialmente no quadríceps, ocorre de 2 a 4 vezes mais rápido do que em indivíduos saudáveis (GEA et al., 2012).

2.2 Reabilitação Pulmonar e VNI

A reabilitação pulmonar (RP) é considerada hoje um dos principais recursos no tratamento da doença, sendo os programas de reabilitação importantes ferramentas no arsenal terapêutico disponibilizado a pacientes com DPOC. São notórios os efeitos benéficos desse tipo de intervenção sobre a capacidade de exercício, qualidade de vida e sintomas, quando comparados ao tratamento farmacológico padrão ou com parâmetros pré-reabilitação. Além disso, a reabilitação pulmonar, parece exercer alguns efeitos sobre a função pulmonar, exacerbações e mortalidade (WEHRMEISTER et al., 2011). Pode-se citar a melhora da tolerância ao exercício físico, redução da demanda ventilatória em esforço submáximo, melhora da eficiência no trabalho e nas atividades de vida diária e diminuição da dispneia e dos períodos de internação hospitalar (RIBEIRO et al., 2007).

Os benefícios da reabilitação pulmonar em pacientes com estágio avançado da doença estão bem estabelecidos. Na maioria dos países a reabilitação é recomendada em pacientes com pontuação no mMRC maior ou igual a 2, resultando, nesses pacientes, em um aumento da qualidade de vida e da capacidade de exercício, além da diminuição da dispneia (RUGBJERG, 2015; BOLTON et al., 2013). Já para pacientes com graus menos severos de DPOC, a participação em programas de reabilitação não é rotineira, o que pode resultar em uma rápida deterioração clínica e física (SPRUIT et al., 2013).

O treinamento físico, em geral, tem como objetivo melhorar a eficiência da capacidade do sistema de captação, transporte e metabolismo do oxigênio e é essencial no tratamento de pacientes com DPOC (PIRES DI LORENZO et al., 2003). Porém, é necessário que a intensidade do exercício seja suficiente para que ocorram melhorias na função muscular esquelética (SPRUIT et al., 2013).

Essencialmente, programas de reabilitação pulmonar domiciliar têm melhor relação custo-benefício, trazem maior aderência, participação, facilidade na implementação e resultados similares à RP em ambiente clínico-especializado (WUYTACK et al., 2017). No entanto, entre 30-45% dos pacientes em RP não respondem com melhora da tolerância máxima ao exercício (Tlim), seja em ambiente clínico ou domiciliar. Este grupo não aumenta a *endurance*, não melhora a atividade física de vida diária, componente importante na redução da morbidade cardiovascular,

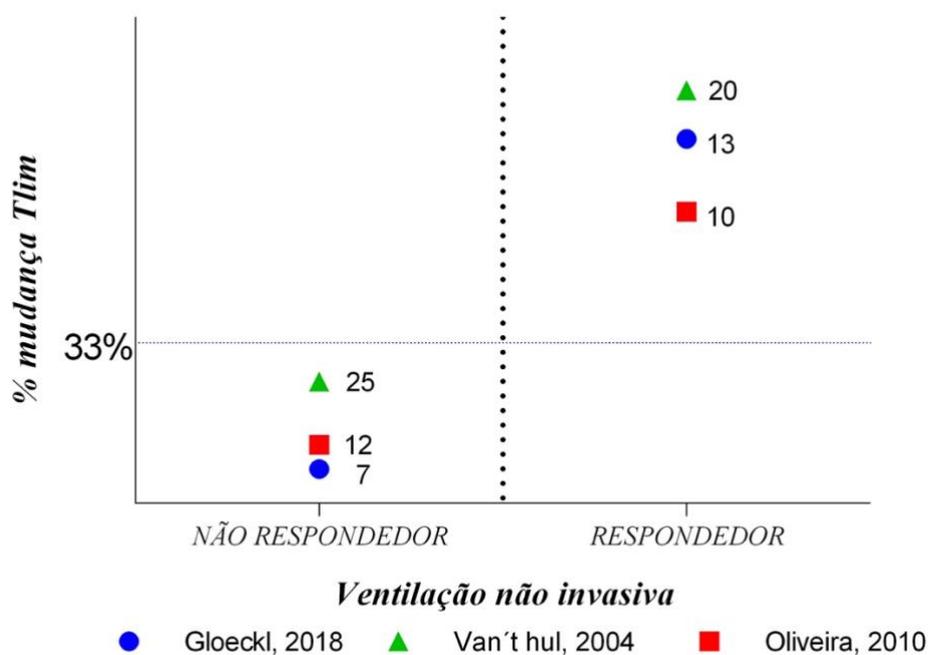
e não apresenta melhora na qualidade de vida (GARROD et al., 2006). Especula-se que isso ocorra devido à incapacidade de responder às modificações adaptativas induzidas pelo exercício, como redução do estresse oxidativo, redução da hiperatividade autonômica, melhora da hiperinsuflação dinâmica, ganho de força muscular e autoconfiança, entre outros fatores (SPRUIT et al., 2015).

A prescrição de exercícios físicos para pacientes com DPOC é dependente de fatores como dispneia e aparecimento precoce de intolerância ao exercício (fadiga), que diminuem a resistência para execução das atividades físicas da vida diária. Assim, faz-se necessário que alguns itens de importante relevância sejam observados, como especificidade (determinada pela resposta do paciente ao exercício), intensidade (suficiente para que o participante consiga atingir os objetivos propostos) e a reversibilidade, em que os efeitos serão perdidos, caso o programa seja interrompido (PAMPLONA; MORAIS, 2007).

Um dos principais entraves relacionados ao treinamento físico é a limitação ventilatória que ocorre nesses pacientes, oriundas do desbalanço entre as necessidades ventilatórias do paciente e a capacidade do sistema respiratório, levando a um maior trabalho respiratório, com aumento da carga ventilatória causando interrupção precoce do exercício devido a sintomas respiratórios como cansaço e dispneia (O'DONNELL, REVIL, WEBB, 2001; SPRUIT et al., 2013).

Para este grupo funcionalmente muito limitado, é indicado uma terapia adjunta, para o treinamento físico atingir altos níveis de intensidade, como oferta de oxigênio, heliox ou VNI (DREHER, KENN, WINDISCH, 2008; PALANGE et al., 2005). Porém, há falta de critérios de aplicabilidade através de uma abordagem personalizada, com determinação de fatores preditivos na resposta à terapia adjunta, especialmente para a VNI, na qual a resposta de ganho na tolerância ao exercício pode ser tão variável como 4% a 114% (MENADUE et al 2014; SPRUIT et al 2013). Aproximadamente 50% dos indivíduos não ultrapassam 33% no tempo de tolerância ao exercício com VNI, incremento considerado minimamente significativo para balizar o efeito da terapia, aumentando desnecessariamente os custos do programa de reabilitação (Figura 1). Sendo assim, a indicação da VNI durante o treinamento físico em pacientes com DPOC e fraqueza muscular inspiratória são altamente genéricas e sem fundamentação rigorosa (AMBROSINO, CIGNI, 2015; GARVEY et al., 2016; SPRUIT et al., 2013; VAN'T HUL et al., 2004).

Figura 1 – Gráfico mostrando o percentual de mudança no Tlim durante o exercício em cicloergometro com VNI. Dados da literatura.



2.3 Resposta a Ventilação não invasiva no exercício

A utilização da VNI no exercício mostrou benefícios em diminuir o esforço da musculatura respiratória, levando a uma redução da dispneia e consequente melhora da capacidade de exercício e qualidade de vida (ARAÚJO et. al., 2005). Seu uso proporciona um aumento da capacidade residual funcional, melhora da complacência pulmonar, recrutamento de alvéolos colapsados, melhora da oxigenação, redução do shunt intrapulmonar direito e esquerdo e redução da compressão dinâmica das vias aéreas na expiração (BORGHI-SILVA et. al., 2005).

A utilização da VNI associada ao treinamento físico melhora os efeitos de um programa de reabilitação através da diminuição da sobrecarga muscular respiratória, permitindo a realização de exercícios de maior intensidade e duração. Os benefícios parecem ser maiores em indivíduos com doença mais severa e com a utilização de valores pressóricos mais altos nos ajustes da VNI (AMBROSINO, CIGNI, 2015; CORNER, GARROD, 2009; MENADUE et al., 2014).

Existem várias revisões que apontam para seu benefício, porém, com ressalvas e sem uma conclusão definitiva quanto à relação custo-benefício. Entre os vários modos de VNI aplicados durante o exercício, a VNI com pressão de suporte (VPS) ou a ventilação proporcional assistida (VPP) mostraram-se mais promissoras (MENADUE et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2010).

Vários fatores fisiológicos foram descritos como aspectos preditivos para o sucesso da resposta ao exercício com VNI, de forma genérica e isolada, como a (I) fraqueza muscular inspiratória (VAN'T HUL et al., 2004), (II) a hiperinsuflação pulmonar (HP), (III) a incapacidade de aumentar o débito cardíaco (OLIVEIRA et al., 2010), e a (IV) pressão de enchimento ventricular esquerda elevada durante a exposição à VNI no exercício (GOELZER et al., 2016).

Porém, estes estudos não demonstraram o valor preditivo destas variáveis, possibilitando um uso mais racional desta tecnologia. Outros fatores não-fisiológicos, mais adaptativos e treinamento dependentes, como a interface utilizada e os parâmetros ventilatórios também foram descritos (AMBROSINO, XIE, 2017; BIANCHI et al., 2002). Apenas Van't Hul et al. (2004) propôs um modelo de predição de resposta a VNI no exercício, considerando a Pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), porém o modelo proposto foi capaz de explicar apenas 24% dos resultados.

2.3.1 Fatores relacionados ao parênquima pulmonar e VNI

Em pacientes com DPOC o fluxo de ar expiratório é reduzido pela obstrução causada pela destruição das estruturas pulmonares levando ao aprisionamento aéreo ou hiperinsuflação, responsável por uma sobrecarga para o sistema respiratório, que resulta em aumento do trabalho ventilatório (CORNER; GARROD, 2010), esse efeito é potencializado durante o exercício devido à elevada demanda de oxigênio, o que leva a um aumento da frequência respiratória e conseqüente diminuição do tempo destinado à expiração. A combinação desses efeitos leva ao aparecimento precoce da sensação de dispneia, responsável pela limitação as atividades físicas (POLKEY et al., 1996).

O uso da VNI no tratamento de pacientes com DPOC associado à análise por tomografia computadorizada antes e depois do tratamento mostrou uma distribuição

mais heterogênea do fluxo de ar nesses pacientes, ou seja, foi evidenciado um maior fluxo de ar em regiões pulmonares com menor percentual de enfisema e maior relação “calibre/densidade” de vasos sanguíneos, ou seja, o fluxo de ar foi direcionado para áreas com melhor perfusão sanguínea. Associado a isso, foi observado um aumento na oxigenação como consequência da melhora da ventilação/perfusão e redução nos níveis de gás carbônico, resultante do recrutamento de vias aéreas colapsadas (DE BACKER et al., 2011).

Além disso, não se sabe qual o grau de interação entre a modalidade de VNI, níveis de pressão aplicados e o tipo de enfisema apresentado pelo paciente. Entre aqueles com padrão mais homogêneo de enfisema parece haver maior grau de hiperinsuflação pulmonar durante o esforço. Já naqueles com padrão de enfisema mais heterogêneo, a hiperinsuflação parecer estar limitada às áreas de maior enfisema, sem comprometer o restante do pulmão (BOUTOU et al., 2015).

Relacionada a hiperinsuflação, as diferenças no comportamento do volume pulmonar em repouso (OLIVEIRA et al., 2010) e durante o exercício (GUENETTE, WEBB, O'DONNEL, 2012), não parecem influenciar o tempo de tolerância ao exercício de alta intensidade (OLIVEIRA et al., 2010), além disso, restrições na expansão do volume corrente ocorrem em tempo semelhante em pacientes com DPOC moderada a grave, independentemente da presença de HD durante o exercício (GUENETTE, WEBB, O'DONNEL, 2012).

Pacientes com nível de obstrução moderado a grave, com volumes pulmonares estáticos maiores (aumento VR/CPT e aumento da CRF) comparados a controles, foram significativamente menos responsivos a aplicação de VNI (IPAP 16/EPAP 5) (OLIVEIRA et al., 2010).

Em contrapartida, recente ensaio clínico randomizado, mostrou que a VNI foi capaz de reduzir significativamente a hiperinsuflação dinâmica durante o exercício (DENNIS et al., 2021).

2.3.2 Fatores Cardiovasculares e VNI

Em pacientes com DPOC é comum a ocorrência da hiperinsuflação dinâmica (HD), e consequente aparecimento da PEEPi, (pressão positiva expiratória final

intrínseca), que pode ocasionar efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, através da redução da pré-carga ventricular direita e esquerda, complacência do ventrículo esquerdo, além do aumento do trabalho respiratório e redução da tolerância ao exercício (BORGHI-SILVA et al., 2005; MAGALHÃES et al., 2018).

Ademais, anormalidades no sistema muscular periférico também contribuem para a limitação ao exercício, relacionados à redução da disponibilidade de oxigênio para esses tecidos causada pelo aumento da demanda ventilatória durante a atividade física, levando à redistribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura respiratória (BORGHI-SILVA et al., 2008). Além disso, o exercício físico mostrou respostas hemodinâmicas anormais nos pacientes com DPOC, independente da presença de hiperinsuflação dinâmica (BORGHI-SILVA et al., 2010)

Sendo assim, o uso de propostas terapêuticas que objetivem diminuir a sobrecarga muscular respiratória, pode resultar menor sensação de desconforto nos membros inferiores e aumento da tolerância ao exercício, por meio da manutenção do suprimento de oxigênio para os tecidos periféricos (HARMS et al., 2000; BORGHI-SILVA et al., 2008; KOCH, 2016).

Nesse contexto, o uso da VNI contribui para o aumento do fluxo sanguíneo para os membros inferiores melhorando a tolerância ao exercício por parte dos membros inferiores (GLOECKL et al., 2018). No entanto, cabe ressaltar que o uso isolado da pressão expiratória positiva nas vias aéreas (EPAP) não foi capaz de melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC (GOELZER et al., 2016).

Embora tanto o CPAP quanto a EPAP possam levar a redução da hiperinsuflação em graus semelhantes na DPOC moderada/severa, seus efeitos durante o exercício são menos entendidos. Isso sugere que o EPAP deve realmente ser ajustado para os menores níveis possíveis frente à presença de disfunção diastólica associada a suspeita de aumento de pressão de enchimento ventricular esquerdo ao ecocardiograma nos pacientes com DPOC (MULLER et al., 2018). Podendo ser especialmente verdadeiro na situação de “hipovolemia central” associado a hiperinsuflação pulmonar, que pode ser agravado por aplicação indevida de VNI durante a reabilitação (OLIVEIRA et al., 2015).

A melhora da capacidade de exercício associada ao uso da VNI está relacionada com a melhora da função cardíaca, a redistribuição regional vascular, a diminuição da pós-carga no ventrículo esquerdo, resultando em aumento do fluxo sanguíneo para os membros inferiores (MARRARA et al., 2018).

2.3.3 Fatores musculares periféricos e respiratórios relacionados a VNI

A diminuição da capacidade de gerar força e, conseqüentemente, realizar atividades físicas pode estar relacionada à diminuição da oferta de oxigênio aos músculos periféricos durante o exercício. Quase metade dos pacientes com DPOC relatam desconforto nos membros inferiores como principal sintoma durante a atividade física (BORGHI-SILVA et al., 2009).

O uso da VNI durante o exercício pode melhorar a oxigenação dos tecidos e o volume sanguíneo em pacientes com DPOC moderada e grave. No entanto, não foi possível correlacionar a um aumento da disponibilidade de O₂ sistêmico, o que pode indicar que a diminuição da sobrecarga muscular respiratória diminuiu as necessidades de fluxo sanguíneo desses músculos, permitindo uma conseqüente redistribuição do débito cardíaco disponível dos músculos ventilatórios para os músculos periféricos (BORGHI-SILVA et al., 2008), aumentando assim a tolerância ao exercício e reduzindo o índice de fadiga no quadríceps (BORGHI-SILVA et al., 2009).

Estudo realizado por Labeix et al. (2019) mostrou que em uma parcela da população estudada (60%) o uso de VNI com dois níveis de pressão durante exercício de carga constante em cicloergometro foi capaz de aumentar a performance do músculo quadríceps.

Em relação à força muscular respiratória, Van't Hul et al., 2004 relata como sendo um fator importante preditivo isolado para resposta à aplicação de VNI. No entanto, estudo piloto do nosso grupo de pesquisa não mostrou relação entre a pressão inspiratória reduzida e a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC, ou seja, não foi possível provar que a fraqueza muscular inspiratória seria um critério determinante na resposta à VNI no exercício (KOCH, RAPELLO, MULLER, 2018).

Os benefícios do efeito músculo acessório, promovidos pela VNI, reduzem o trabalho dos músculos respiratórios e podem estar sendo neutralizados por um efeito deletério da interação entre hiperinsuflação pulmonar e débito cardíaco (MULLER et al., 2018).

Recente estudo mostrou que a pressão inspiratória máxima não foi diferente entre os pacientes com DPOC considerados muito bons respondedores, bons

respondedores, com resposta moderada e pouco respondedores à reabilitação pulmonar (AUGUSTIN et al., 2022).

Diversos autores sugerem que a utilização de um suporte pressórico externo pode diminuir a sobrecarga muscular respiratória causada pela associação de doença e exercício, favorecendo a realização de atividades físicas por períodos mais prolongados e de maiores intensidades (AMBROSINO; ROSSI, 2002; BIANCHI et al., 1998; BORGHI-SILVA et al., 2008; DOLMAGE; GOLDSTEIN, 1997; KOCH, 2016; VAN`T HUL et al., 2006; RANIERI et al., 1996).

Estudos têm demonstrado que a VNI atua na diminuição do esforço respiratório e aumento da ventilação minuto, uma vez que promove um suporte pressórico externo atuando como um músculo adicional sob o controle do drive ventilatório do paciente. A diminuição da necessidade de gerar força por parte do paciente é responsável pela diminuição da sobrecarga muscular respiratória contribuindo para o aumento da tolerância ao exercício e diminuição da sensação de dispneia (DREHER, STORRE, WINDISCH, 2007).

Devido ao aumento dos níveis de estresse oxidativo e à inflamação associada ao recrutamento anormal e excessivo da musculatura respiratória causados pela fraqueza muscular inspiratória, a aplicação de suporte ventilatório atuaria como um “músculo acessório” a favor da redução da sobrecarga muscular durante as demandas do exercício. Diminuindo assim, a necessidade de redirecionamento de fluxo sanguíneo de membros inferiores ativos na contração muscular e consequente redução do trabalho para os músculos respiratórios, por meio da diminuição da carga muscular ventilatória e da redução da sensação de dispneia (CORNER, GARROD, 2009; GLOECKL et al., 2018).

2.3.4 Fatores relacionados a modos ventilatórios

Em razão do exposto anteriormente, o uso da VNI surge como importante ferramenta para aumentar o desempenho dos pacientes em atividades físicas, reduzindo a sensação de dispneia e a fadiga nos membros inferiores (CORNER, GARROD, 2009; KOCH, 2016).

Apesar de resultados positivos em relação ao uso da VNI em pacientes com DPOC, ainda não há níveis pressóricos ventilatórios definitivos a serem utilizados durante os programas de reabilitação. A desinsuflação pulmonar com CPAP ou EPAP no mesmo indivíduo não é equivalente para a DPOC, ou seja, alguns indivíduos respondem com desinsuflação a uma modalidade e não respondem a outra, respectivamente, sugerindo que a modalidade de VNI pode influenciar a hiperinsuflação pulmonar (MULLER et al., 2018).

Estudo realizado por Goelzer et al. (2016) mostrou que o uso isolado de EPAP não aumentou a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC.

Em contrapartida diversos estudos vêm demonstrando melhora na capacidade de exercício em pacientes com DPOC associado ao uso da ventilação com dois níveis de pressão.

Recente estudo demonstrou que o uso da VNI, com valores de pressão inspiratória (IPAP) maiores do que 20 cmH₂O, associado ao exercício em cicloergometro aumentou significativamente o tempo de exercício e diminuiu a sensação de dispneia em pacientes com DPOC (GLOECK et al., 2018).

Estudo realizado por JONES et al. (1995) mostrou que valores médios de pressão inspiratória de 18cmH₂O resultaram em melhora significativa na qualidade de vida e qualidade do sono de pacientes com DPOC. Assim como, DIAZ et al. (2002), que com valores semelhantes de pressão inspiratória mostrou resultados igualmente satisfatórios para os pacientes. Cabe salientar que os três estudos supracitados utilizaram uma população de pacientes com DPOC com hipercapnia, ou seja, valores de pressão arterial de dióxido de carbono acima de 50 mmHg.

Em estudo realizado por Borghi-Silva et al. (2010), em pacientes DPOC sem hipercapnia, a associação da VNI com exercício apresentou resultados positivos sobre a distância de caminhada com uso de valores médios de pressão inspiratória de 12cmH₂O, assim como em estudo de Marrara et al. (2018) que, utilizando os mesmos valores de pressão inspiratória na VNI, mostrou resultados satisfatórios sobre o V'O₂ (consumo de oxigênio) e saturação de oxigênio em uma população semelhante.

Estudo publicado por Dennis et al. (2021), mostrou diminuição da HD, aumento do tempo de tolerância ao exercício e redução nos níveis de dispneia com uso de ventilação com 2 níveis de pressão e uma IPAP de 15 cmH₂O em pacientes com DPOC e hiperinsuflação estática e dinâmica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar um modelo de previsão para a resposta mínima clinicamente significativa ao teste de *endurance* em cicloergometro com suporte de ventilação não invasiva na DPOC.

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar a existência de melhora na performance no exercício associado ao uso da VNI no modo com dois níveis de pressão;
- Caracterizar possíveis diferenças clínico-fisiológicas entre os pacientes que respondem à VNI comparados àqueles que não respondem a essa terapia ergogênica;
- Descrever um modelo de previsão para a resposta mínima clinicamente significativa para o suporte com VNI em indivíduos com DPOC sob exercício.

4 HIPÓTESES

A) Existem diferenças clínico-fisiológicas entre os indivíduos que respondem e que não respondem á VNI durante o teste de *endurance*.

B) É possível criar um modelo preditivo que permita pré-selecionar indivíduos com DPOC e resposta clínica minimamente significativa ao exercício com suporte de VNI.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo do estudo

Trata-se de um ensaio clínico uni-cego e randomizado do tipo crossover, utilizando dispositivo de suporte ventilatório não invasivo, realizado no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo do Hospital Universitário / EBSEH.

5.2 População e amostra

A população do estudo compreendeu 124 pacientes que cumpriam os critérios de inclusão do estudo e que frequentam o Serviço de Pneumologia e Medicina Respiratória do Núcleo do Hospital Universitário HUMAP/EBSEH, seja para acompanhamento médico ou realização de exames. Após a conferência dos dados pessoais e número de telefone em sistema próprio do hospital ou sistema de gerenciamento da regulação, os pacientes selecionados foram contatados por telefone ou pessoalmente por algum dos membros da equipe de pesquisa e convidados a participar do estudo. Para aqueles que aceitaram participar do estudo foram realizadas as orientações para a primeira etapa do estudo.

5.2.1 Critérios de Inclusão

- Paciente entre 35 e 80 anos de idade;
- DPOC segundo critérios GOLD II, III e IV;
- Livres de exacerbações há, pelo menos, quatro semanas e otimizados para o tratamento farmacológico;
- Não estar participando de nenhum programa de reabilitação pulmonar.

5.2.2 Critérios de Não Inclusão

- Os indivíduos incapazes de realizar o TECP em cicloergometro e/ou não estiveram aptos do ponto de vista cardiovascular e metabólico;
- Em uso de betabloqueadores;
- Sinais de doença isquêmica coronariana e/ou periférica;
- Diabetes não controlada, Hipo ou hipertireoidismo, doença reumática ou neurológica, asma, uso de benzodiazepínicos, déficit cognitivo e sequelas de outras afecções pulmonares;
- DPOC hipercápnica, ou seja, pressão arterial de dióxido de carbono acima de 50 mmHg na gasometria arterial de repouso;
- Pacientes que já tenham realizado cirurgia de redução do volume pulmonar;
- Em uso de oxigênio domiciliar;

5.2.3 Critérios de Exclusão

- Aqueles com TECP ineficaz, ou seja, tempo mínimo do teste menor do que 8 minutos;
- Faltantes em qualquer das etapas da pesquisa (desistentes);
- Apresentaram exacerbação da doença ou quadro de infecção respiratória durante o período de coleta dos dados;

5.3 Protocolo de coleta de dados e delineamento do estudo

Após a seleção inicial da amostra, o procedimento de coleta de dados foi dividido em 03 etapas (Figura 2).

A etapa inicial foi dividida em 2 visitas. Na primeira, foi realizada a explicação dos objetivos da pesquisa, leitura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido

(TCLE) (APÊNDICE 1), entrevista, avaliação clínica dos pacientes (APÊNDICE 2) e orientações pertinentes às próximas etapas do estudo.

Na segunda visita foi realizada avaliação da função pulmonar através da espirometria (pré e pós Broncodilatador), coleta da gasometria arterial por profissional habilitado pertencente ao staff do laboratório, teste de difusão pelo monóxido de carbono, avaliação da capacidade inspiratória no repouso, mensuração da pressão inspiratória máxima, avaliação do endurance respiratório e familiarização com o cicloergometro.

Na segunda etapa do estudo foi realizado teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental em cicloergometro, avaliação da capacidade inspiratória (CI), da P_{lmáx} e da atividade elétrica muscular através da eletromiografia de superfície (EMGs).

Após a realização do TECP incremental, foi realizado o agendamento da tomografia computadorizada de tórax e da terceira etapa do estudo.

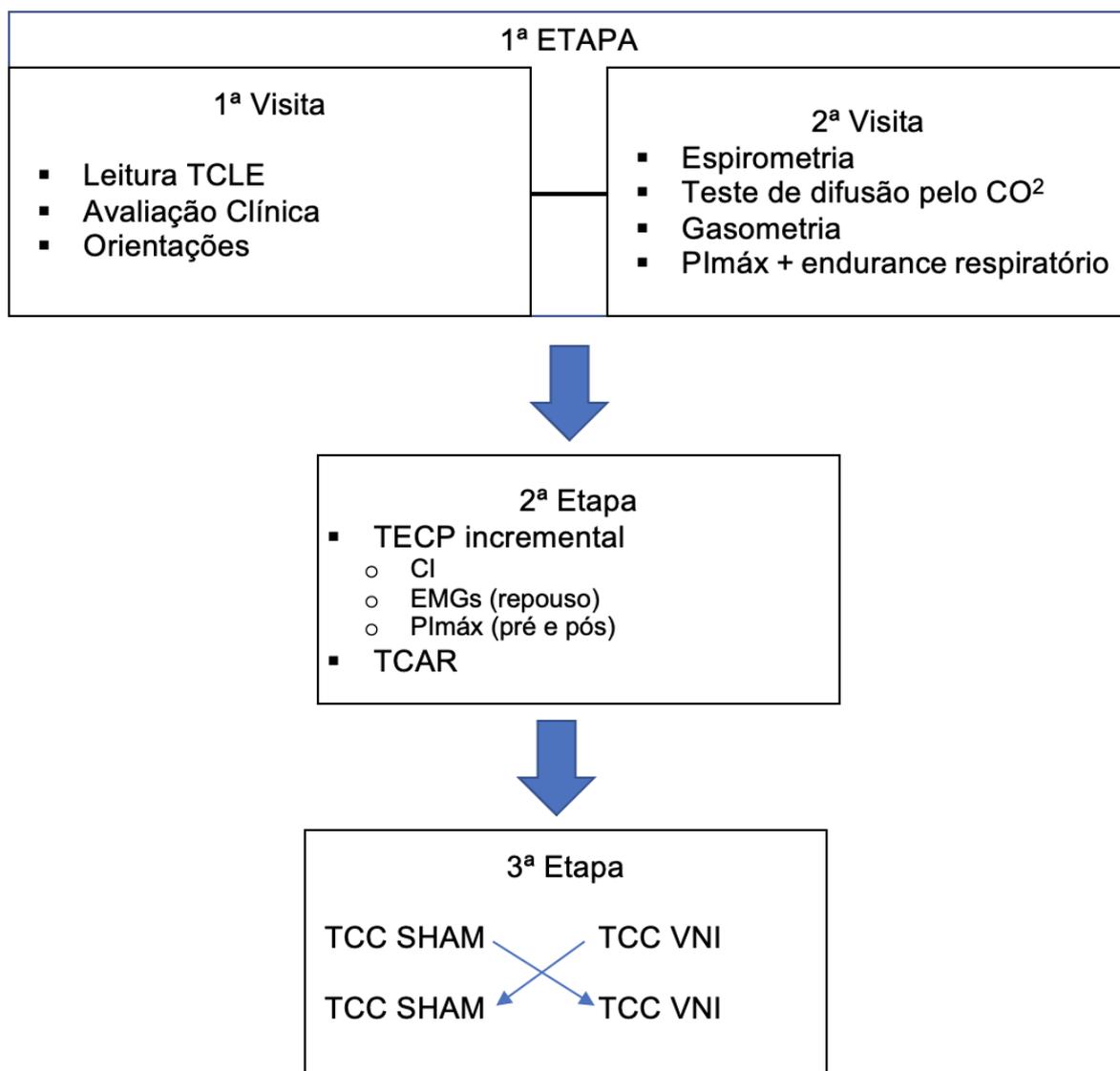
Na terceira etapa foram realizados dois testes de carga constante no mesmo dia, com intervalo de repouso de 40 minutos. Os testes tinham por objetivo avaliar a tolerância ao exercício com uso de suporte ventilatório não invasivo com dois níveis de pressão (BiLEVEL) e intervenção placebo (SHAM). A ordem dos testes foi randomizada por algoritmo específico através do website (<https://www.random.org>), realizado no mesmo dia dos testes e o paciente foi mantido cego quanto à ordem de realização dos testes. Todos os dados foram registrados em ficha de acompanhamento específica para cada participante do estudo (APÊNDICE 2 e APÊNDICE 3). Para todos os testes de exercício era obrigatório e recomendado o uso dos medicamentos habituais para DPOC e os demais, e solicitada alimentação leve nos dias dos testes, por pelo menos uma hora antes, evitando estimulantes ou depressores do sistema nervoso ou muscular.

Após a conclusão das 3 etapas da pesquisa, os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com seu nível de resposta à intervenção (SHAM ou VNI BiLEVEL) realizada durante o teste de carga constante, denominados R e NR.

A divisão dos grupos foi realizada de acordo com o percentual de aumento no tempo de exercício máximo associado ao suporte ventilatório não invasivo, baseado em critério amplamente aceito do valor clínico minimamente importante para cicloergometro, ou seja, aumento de 33% no tempo de exercício (PUENTE-MAESTU et al., 2016; PUENTE-MAESTU et al., 2009).

Sendo assim, os pacientes que apresentaram um aumento no tempo de tolerância ao exercício associado ao uso da VNI maior do que 33% em relação à intervenção SHAM foram considerados respondedores a terapia e alocados no grupo R. Já os pacientes que não apresentaram resposta à VNI, ou seja, manutenção ou aumento no tempo de tolerância ao exercício inferior a 33% do tempo do valor basal foram considerados não respondedores e alocados no NR.

Figura 2 – Fluxograma de coleta de dados



Fonte: O autor (2022).

5.4 Instrumentos de avaliação

5.4.1 Prova de função pulmonar

5.4.1.1 Espirometria

A espirometria consiste na mensuração dos volumes e capacidades pulmonares, podendo ser realizada durante a respiração lenta ou por meio de manobras expiratórias forçadas, sendo obrigatória na suspeita clínica de DPOC. A espirometria deve ser realizada antes e após administração de broncodilatador, com a obtenção da curva expiratória volume vs tempo (MAIA et. al., 2012).

A espirometria foi realizada conforme as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (DFTP) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e valores de referência nacionais (PEREIRA; NEDER, 2002). Com início abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos e, quando possível, 15 segundos de manobra expiratória forçada, acompanhando na tela em tempo real a curva volume vs tempo e a curva fluxo vs volume.

Após a obtenção de três curvas com valores aceitáveis e dois reprodutíveis, o exame foi interrompido. Observaram-se os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP, sendo que entre as curvas aceitáveis os dois maiores valores de CVF e VEF₁ não deveriam diferir mais do que 150 mL, escolhendo-se a maior CVF em volume (L) e sendo o VEF₁ o maior valor dentre as curvas aceitáveis que tiverem o pico de fluxo expiratório variando menos que 10% (PEREIRA; NEDER, 2002). Os testes foram feitos em aparelho Quark CPET (COSMED, Itália, 2010), antes e após aplicação de broncodilatador (Salbutamol 400mg). Os broncodilatadores de curta duração foram suspensos por mais de 4 horas, os de longa ação suspensos por 12 horas, e o Tiotrópium suspenso por 24 horas antes da realização dos testes.

5.4.1.2 Teste de difusão pulmonar

O teste de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (DL_{CO}) foi realizado por aparelho Quark CPET (COSMED, Itália, 2010), com os critérios de padronização da *American Thoracic Society (2003)* e *European Thoracic Society (NICI et al., 2006)* e referência brasileira (Neder *et.al.*, 1999). A técnica consiste em uma respiração única a nível da capacidade pulmonar total, na qual ocorre a liberação do gás monóxido de carbono, com sustentação da inspiração por 10 segundos e, a seguir, expiração completa. Foram realizadas 2 mensurações com intervalo de 15 minutos entre elas, sendo que uma variação menor que 10%, determina a aceitabilidade das curvas. O valor registrado foi a média dos dois testes.

Todos os aparelhos foram diariamente calibrados (seringa de 3 litros) para fluxo e gases padronizados (GAMA GASES, São Paulo, Brasil, 2021) e zerados conforme orientação dos fabricantes, além de calibração biológica com pessoas do “*staff*” do ambulatório a cada três meses, linearização a cada três meses e avaliação da repetibilidade dos testes, não variando mais do que 10%.

5.4.1.3 Gasometria arterial

Gasometria arterial é uma determinação quantitativa do potencial hidrogeniônico (pH) e dos gases sanguíneos arteriais a partir de certos parâmetros e cálculos específicos. O aparelho de gasometria mede o pH, e os gases sanguíneos são mensurados na forma de pressão parcial de oxigênio (PO_2) e pressão parcial do dióxido de carbono (PCO_2), ao passo que os demais parâmetros são calculados (GOMES, PEREIRA, 2021). A coleta da gasometria arterial foi realizada por profissional habilitado, pertencente ao “*staff*” do laboratório. O exame foi coletado com o paciente em repouso, sem qualquer interferência externa relacionada que pudesse alterar os valores obtidos. Para a coleta foi utilizada seringa específica para gasometria (BD A-Line, Brasil 2020). Após a coleta, a amostra de sangue arterial foi imediatamente transportada até o analisador (Stat Profile Prime, Nova Biomedical, Estados Unidos, 2016) em recipiente térmico refrigerado.

5.4.2 Mensuração da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx})

A P_{Imáx} é um índice que mensura a força da musculatura inspiratória, sendo a maior pressão que pode ser gerada durante uma inspiração máxima contra uma via aérea ocluída. Ambas as pressões podem ser medidas através de um manovacuômetro, instrumento clássico para avaliar a força dos músculos respiratórios ao nível da boca (NEDER et. al., 1999; PARREIRA et. al., 2007).

Os valores dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que são realizadas as medidas e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório, além da compreensão das manobras a serem executadas e da vontade do indivíduo em cooperar e realizar movimentos e esforços respiratórios realmente máximos (PARREIRA et. al., 2007).

Para realizar a aferição das pressões respiratórias máximas, foi utilizado o equipamento PowerBreathe, modelo KH2 (HAB Internacional, Reino Unido, 2011). Inicialmente, com o paciente confortavelmente sentado, foi explicada a técnica de mensuração da P_{Imáx}. Após a explicação foram realizadas algumas medições testes para familiarização do participante com aparelho e técnica correta, evitando erros de avaliação. O coeficiente de variação das mensurações de P_{Imáx} para o laboratório foi de 2,45 cmH₂O, o que demonstra alta reprodutibilidade das mensurações.

Para a aferição da P_{Imáx}, o participante foi orientado a respirar profundamente, colocar a boca no bocal do aparelho e então expirar completamente, chegando até o nível de volume residual, após atingir o volume residual foi orientado a inspirar profundamente. A manobra foi considerada válida se sustentada por no mínimo 1,5 segundos. Após a realização de 5 manobras válidas, com intervalo de 1 minuto entre cada manobra. Foram anotadas aquelas com variação menor do que 10% entre os valores, sendo utilizado o maior valor dentre elas (ATS/ERS, 2002; SOUZA, 2002).

Para determinação dos valores preditos da P_{Imáx} pela idade foram utilizadas as fórmulas propostas por Neder e colaboradores (1999).

Homens	$P_{Imáx} = -0,80(\text{idade}) + 155,3$
Mulheres	$P_{Imáx} = -0,49(\text{idade}) + 110,4$

A avaliação do endurance respiratório foi realizada utilizando o dispositivo e software da avaliação da P_{Imáx}. Essa avaliação consiste na realização de 30 (trinta) respirações sequenciais com carga ajustada em 50% da P_{Imáx} mensurada. Tem por objetivo a avaliação da resistência do sistema respiratório contra uma carga pré-estabelecida. Foi utilizado o mesmo equipamento de avaliação da P_{Imáx} e o software Breathe Link KH2 versão 3.4 (HAB Internacional, Reino Unido, 2011, que, automaticamente, realiza a análise das variáveis e apresenta os valores de potência ventilatória, fluxo, volume e energia. O fabricante não disponibiliza as métricas utilizadas para a apresentação desses resultados.

5.4.3 TECP em cicloergometro

É um teste utilizado para determinar a capacidade máxima ao exercício, consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), consumo de oxigênio de pico do exercício ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), limiar anaeróbio, variáveis ventilatórias e cardiovasculares, além de fatores fisiológicos limitantes do exercício e seleção de candidatos para participação em programas de reabilitação pulmonar e avaliar os efeitos da reabilitação e fornecer informações prognósticas (RIBEIRO et al., 2006; TOLEDO et al., 2007; GARDENGHI et. al., 2009).

O teste de esforço incremental foi realizado em cicloergometro de frenagem eletromagnética V_{Sprint} 200 (Viasys, Yorba Linda, EUA, 2011). A intensidade inicial do exercício foi de 5 Watts, para aquecimento, com incremento da carga de 5 a 10 Watts/2min, dependendo do grau de obstrução do paciente ($VEF_1 \leq 1L$ – 5 Watts/2min; $VEF_1 > 1L$ – 10 Watts/2min) em protocolo tipo degrau (HSIA et al., 2009). Durante a realização do teste, o paciente foi orientado a manter uma velocidade constante (50 rpm) e pedalar até o limite da exaustão. O incremento da carga foi realizado a cada 2 minutos. Os dados de função pulmonar e consumo de oxigênio foram monitorados pelo analisador de gases V_{max} 229 Encore (Viasys, Yorba Linda, USA, 2014).

Foram realizados todos os procedimentos de calibração conforme indicado pelo fabricante, tanto para o analisador de gases quanto para o cicloergometro, já os pacientes foram orientados quanto ao teste e familiarizados com a escala modificada

de percepção de esforço de Borg (Borg, 1982), que varia de 0 a 10, em relação à dispneia e membros inferiores.

Durante o teste foram monitorados o $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, V_c e FR, a carga em Watts, através de linha de amostra tipo permature e linha de captação de fluxo, foi utilizada máscara oronasal Hans-Rudolph (Hans-Rudolph inc., EUA, 2011), adaptada a face do paciente por meio de fixador cefálico e ajustada para que não houvesse vazamento de ar e então conectada fluxômetro tipo sensor de massa de baixa resistência (Mass Flow Sensor, Carefusion, EUA, 2017). A frequência cardíaca e traçado eletrocardiográfico foram monitorados por equipamento específico (Cardiosoft TM, GE Medical Systems, USA), além de saturação periférica de oxigênio e pressão arterial monitoradas através de monitor multiparamétrico (DIXTAL DX, Brasil, 2010).

Além das variáveis já descritas, foram realizadas mensurações da capacidade inspiratória (CI) e avaliação da percepção de esforço respiratório e de membros inferiores, escala de BORG, no repouso e a cada 2 minutos durante a realização do teste. Sempre sendo realizada a manobra de CI primeiro e imediatamente após avaliada a percepção de esforço pela escala de BORG. As mesmas frases de incentivo foram utilizadas para o paciente sempre após a mensuração da escala de Borg. As mensurações da CI tinham por objetivo identificar o aparecimento da hiperinsuflação dinâmica. A manobra da CI consiste em, durante o teste de exercício, o paciente realizar uma inspiração máxima do nível de volume expiratório corrente até a capacidade pulmonar total. Essa manobra foi realizada com o paciente em repouso e repetida a cada 2 minutos com a última manobra sendo realizada no pico do esforço físico do paciente.

Foram monitoradas a atividade elétrica muscular do esternocleidomastoideo e do diafragma através da EMGs na fase de repouso do TECP incremental, assim como foi realizada avaliação da $P_{l\text{máx}}$ no repouso e ao final do exercício, a avaliação da pressão inspiratória ocorreu com o paciente sentado na bicicleta, imediatamente antes de iniciar o teste e ao final, no 5º minuto após o pico do exercício.

5.4.4 Avaliação da hiperinsuflação dinâmica

A capacidade inspiratória (CI) é o máximo volume de ar que pode ser inalado após uma respiração a nível de volume corrente, fornece informações precisas sobre a resposta ventilatória ao exercício (GUENETTE et al., 2013).

Todos os pacientes foram orientados e treinados quanto à realização das manobras de CI, sempre pelo mesmo avaliador, e o coeficiente de repetibilidade foi realizado conforme o artigo de Lahaije et al. (2013). O coeficiente de repetibilidade alcançado foi de 264 ml ou 11.9% para o teste no cicloergometro. Para a avaliação da hiperinsuflação dinâmica (HD), foi aferido o volume corrente e realizada a manobra de CI durante o período de repouso (pré-teste), e a cada 2 minutos durante a realização do teste. Ao final do TECP, nos 10 segundos finais, a manobra de CI foi colhida novamente, sendo esta última considerada para o cálculo da HD de pico.

Para a coleta da CI em repouso, foram realizadas 3 manobras e utilizadas como CI de repouso a maior manobra aceitável. Após 3 ciclos ventilatórios basais, foi utilizado o comando verbal “enche o peito”, para que, ao final da expiração padrão, o paciente se esforçasse para inspirar o maior volume de ar possível sem hesitar.

Durante o exercício, a manobra de CI era coletada a cada 2 minutos sempre com o mesmo comando “enche o peito”, caso a manobra não fosse considerada válida pelo avaliador, o procedimento era imediatamente repetido. Logo após a coleta da CI realizava-se a avaliação do esforço por meio da escala de Borg.

Para análise da hiperinsuflação dinâmica (Δ CI) foi utilizado o valor da CI no pico do exercício menos o valor da CI em repouso (GUENETTE et al., 2013).

5.4.5 Eletromiografia de superfície de músculos respiratórios (EMGs)

A avaliação dos músculos respiratórios foi realizada com eletrodos de superfície na pele subjacente aos músculos respiratórios, incluindo as projeções na altura do diafragma e esternocleidomastoideo. Os sinais foram amplificados e filtrados no eletromiógrafo NEW MioTool de 8 canais da marca Miotec™ (Miotec Equipamentos Médicos Ltda, Porto Alegre, Brasil, 2016) calibrado com ganho de 100, filtro passa-alta de 10Hz, filtro passa-baixa de 500Hz (VAN LEUTEREN et al., 2019) e frequência de amostragem de 2000 HZ (RODRIGUES et al., 2012). A coleta foi realizada de forma contínua durante todo o teste incremental. A justificativa para sua utilização baseia-se na mensuração do grau de comando e recrutamento dos músculos baseado em recentes trabalhos, que mostram alta concordância entre EMGs e medidas através de cateter esofágico em indivíduos com DPOC (DUIVERMAN et al., 2004; LIN et al., 2019; WU et al., 2017).

Estudo que comparou a atividade elétrica diafragmática com eletromiografia de superfície em pacientes intubados apresentou alta correlação na avaliação de manobras respiratórias com cateter esofágicos e eletromiografia de superfície (BELLANI et al., 2018).

A avaliação da função muscular respiratória através da eletromiografia de superfície foi realizada com base em referências internacionais que encontraram alta concordância entre a eletromiografia de superfície e medidas através de cateter esofágico (WU et al., 2017; KAWAMURA et al., 2022).

Foram utilizados eletrodos autoadesivos, tamanho neonatal (MAXICOR, China, 2020), com o objetivo de diminuir a impedância de leitura do sinal. Foram padronizados os canais do eletromiógrafo para obtenção das leituras e utilizado ponto de referência sobre proeminência óssea (espinha da escápula) em todas as mensurações.

Para avaliação do músculo esternocleidomastoideo os eletrodos foram posicionados no ventre muscular, com distância de 2 cm entre eles e para a avaliação do diafragma, os eletrodos foram colocados no 6º e 8º espaço intercostal na linha axilar média (GRAßHOFF et al., 2021; KAWAMURA et al., 2022; WU et al., 2017), conforme figura 3.

A atividade elétrica muscular foi monitorada durante todo o teste por meio do software Miotec Suite versão 1.0.1108 (2013), durante o teste o tempo exato dos eventos relacionados ao TECP (baseline, aquecimento, exercício, manobras de CI e final do exercício) foram anotados em ficha específica de coleta (APÊNDICE 3).

A análise do sinal eletromiográfico foi realizada em 2 momentos, durante o período de repouso, chamado de sinal basal, e durante a manobra de CI realizada antes de iniciar o exercício, chamada sinal CI, com o objetivo de avaliar o grau de ativação muscular dos grupos estudados, sem a interferência da atividade física. Para efeitos de comparação dos sinais basal e da CI, foi padronizado o tempo de análise do sinal de 2 segundos, iniciados a partir do início da manobra da CI e anotados os valores de pico do sinal, frequência média e frequência mediana (Figura 4).

Figura 3 – Representação do posicionamento dos eletrodos para avaliação da eletromiografia de superfície.

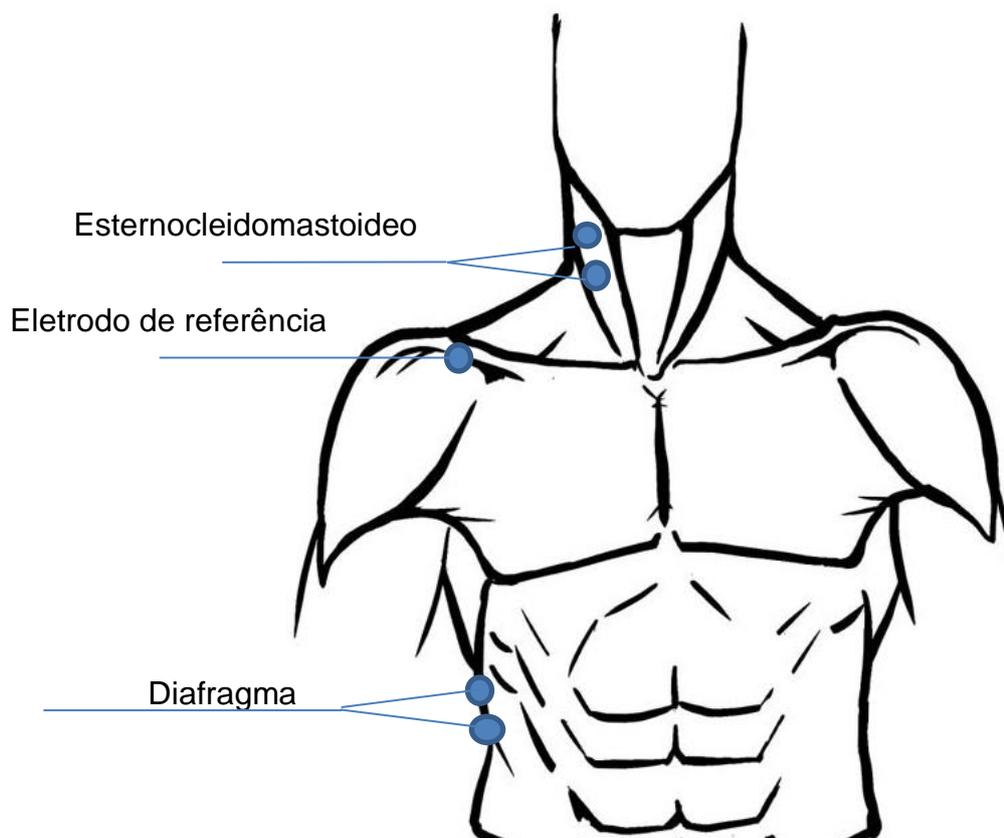
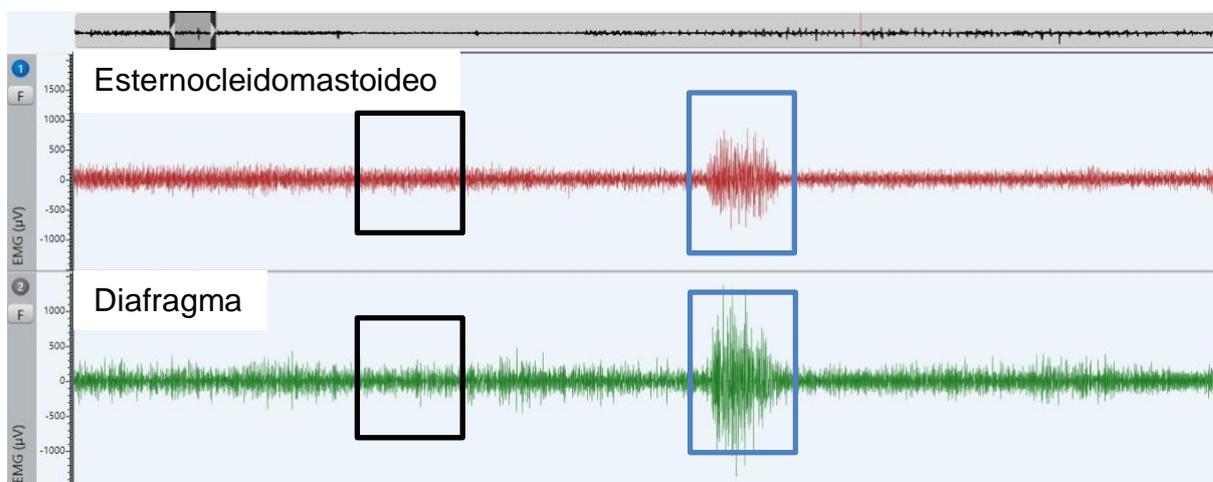


Figura 4 – Apresentação da análise do sinal eletromiográfico realizado no repouso, antes do TECP incremental, com respiração tranquila (quadrado preto) e manobra de capacidade inspiratória (quadrado azul).



Fonte: O autor (2022)

5.4.6 Avaliação da P_{Imáx} pré e pós exercício

A avaliação da P_{Imáx} foi realizada em dois momentos: avaliação em repouso e no quinto minuto após o pico do exercício, seguindo o mesmo protocolo já descrito. Estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, mostrou não haver variação estatisticamente significativa nos valores da P_{Imáx} entre o 3^o e 7^o minuto após pico do exercício (AUGUSTO, 2018).

Em ambas as avaliações realizadas em cada teste o paciente encontrava-se posicionado sentado no cicloergometro e monitorado. O paciente foi orientado a realizar uma inspiração completa, após colocar a boca no bocal do aparelho e, em seguida, realizar uma expiração completa a nível de volume de reserva expiratório e rapidamente realizar uma inspiração máxima e forçada. Os valores foram registrados em software específico.

5.4.7 Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR)

As imagens tomográficas foram adquiridas no aparelho de multidetectors (modelo Toshiba Aquilion®, 64 canais, Tóquio, Japão). Todos os pacientes foram submetidos ao seguinte protocolo: aquisição de imagens durante a pausa inspiratória total, sem a utilização do meio de contraste venoso, com 120 Kv, mA automático e tempo de rotação do gantry de 0,5 s. Posteriormente as imagens foram reconstruídas com algoritmo padrão de 1,0 mm de espessura e 1,0 mm de espaçamento (UEJIMA et al., 2011).

Para a visualização das imagens em formato digicom e a complexa análise no pós-processamento das imagens, utilizamos o software gratuito Horos, versão 2.0.2 (<https://pt.freedownloadmanager.org/Mac-OS/Horos-GRATUITO.html>), desenvolvido para a plataforma Mac OS X. Por meio de ferramentas que viabilizam a análise volumétrica e tridimensional dos exames tomográficos do tórax, foi possível realizar a avaliação quantitativa do enfisema pulmonar, somando-se às técnicas de densitometria e análise volumétrica pulmonar.

Conforme o que já foi estabelecido por outros estudos, a densidade normal do parênquima pulmonar foi considerada entre -400 UH e -950 UH. Foram caracterizadas como enfisematosas as áreas de atenuação menores que -950 UH, realizando assim uma avaliação quantitativa e com a possibilidade de avaliar todo o volume pulmonar (GEVENOIS et al., 1996; IRION et al., 2009; MOCELIN et al., 2013).

5.4.8 Teste de exercício de carga constante (TCC)

Após a determinação da carga máxima em Watts (W), através do TECP, cada participante realizou dois testes de exercício com carga constante (TCC), em intensidade correspondente a 75% da carga máxima alcançada no teste incremental, mantendo uma velocidade constante de 50 rpm até o limite máximo tolerado ou se o paciente não conseguisse manter a velocidade estipulada, por mais de 10 segundos. (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2003).

Os testes foram realizados no mesmo dia e horário, associados à utilização de máscara oronasal e equipamento gerador de pressão. O TCC foi realizado em

cicloergometro de frenagem eletromagnética V Sprint 200 (Viasys, Yorba Linda, EUA, 2011).

Nesse teste foram monitoradas as variáveis, tempo de tolerância máxima ao exercício (T_{Lim}), frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e escala de Borg para dispneia e membros inferiores, mensurada no repouso e a cada minuto do teste. Após cada mensuração da escala de Borg as mesmas frases de incentivo foram usadas para todos os pacientes com o intuito de evitar a influência de fatores externos. Foi mensurada também a P_{Imax} em repouso e ao final exercício, no 5º minuto após o pico do exercício.

Os testes foram realizados no mesmo dia com intervalo de repouso de 40 minutos. Um dos testes foi realizado com uso de suporte ventilatório não invasivo, na modalidade BiLEVEL, e outro teste com intervenção SHAM, de acordo com sorteio. Em ambos os testes foram utilizados os mesmos equipamentos, mantendo o paciente cego quanto ao tipo de intervenção utilizada, VNI ou SHAM.

De acordo com dados da literatura, o teste de exercício em carga constante não deve durar menos do que 180s e nem mais do que 480s, estando os exercícios realizados nessa faixa de tempo limitados pelo funcionamento integrado dos sistemas cardiopulmonar e neuromuscular e não por efeitos externos, como desânimo ou efeitos ambientais (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2003; PUENTE-MAESTU, 2016). Esta recomendação foi estritamente levada em conta. No caso de o paciente executar o primeiro teste do dia em um tempo inferior a 180s, a carga era reduzida para 50% e no caso de um teste com tempo superior a 480s, a carga no TECP era aumentada para 90% da máxima carga (DEGANI-COSTA et al., 2018). Nesse caso, os testes foram realizados em uma nova data.

5.4.9 Ventilação Não Invasiva (VNI)

A VNI foi aplicada através de máscara oronasal (Máscara Oronasal Facial iVolve F1B – BMC Medical, 2020), com a utilização de ventilador mecânico Stellar 150 (RESMED, Alemanha, 2018) com circuito de ramo único e filtro de membrana

higroscópica (Medix, Brasil, 2021), no modo E, ou seja, com 2 níveis de pressão (BiLEVEL).

As intervenções utilizadas nessa pesquisa corresponderam à intervenção SHAM e modo BiLEVEL. A intervenção SHAM foi estipulada no modo CPAP de 3 cmH₂O, sendo esse valor suficiente apenas para vencer a resistência do circuito, não fornecendo qualquer auxílio ou resistência ventilatória ao paciente. Já a modalidade BiLEVEL foi definida com um valor inicial de IPAP de 8 cmH₂O e EPAP fixa em 3 cmH₂O (LABEIX et al., 2019). Durante a realização do exercício, os valores da IPAP foram elevados em 3 cmH₂O a cada vez que a avaliação da escala de Borg modificada correspondente a fadiga respiratória atingia o valor de 5, cansaço intenso (LABEIX et al., 2019). Todos os procedimentos de ajuste da VNI foram realizados pelo mesmo pesquisador.

Todos os pacientes foram submetidos à familiarização com a máscara, fixador cefálico e modalidades de VNI em visita prévia à realização dos testes com o intuito de evitar desconforto durante a realização dos testes.

5.5 Processamento de dados e análise estatística

Os dados coletados foram processados e tabulados no Microsoft Excel® 2022. Os procedimentos estatísticos descritivos, média ± DP e inferências foram executados no software GraphPad Prism versão 7.0 com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Todos os dados foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e as inferências estatísticas executadas de acordo com o teste específico.

Os dados demográficos, de função pulmonar, as variáveis obtidas durante a execução do TECP e as variáveis eletromiográficas estão apresentados na forma de estatística descritiva, média e a análise comparativa entre os grupos R e NR sendo aplicado o Teste t de Student não pareado para amostras de dados com distribuição normal e teste de Mann Whitney para amostras de dados não-paramétricas.

As variáveis obtidas no teste de carga constante (T_{Lim} , FC, SpO₂, PA, PImáx) e escala de Borg (dispneia e membros inferiores) entre os diferentes grupos foram analisados através do teste ANOVA de 2 vias com pós teste de Sidak, sendo realizada transformação logarítmica dos dados caso sua distribuição fosse não normal.

O poder do estudo (alfa = 0,05, poder ~ 80%), baseado no aumento de 33% no tempo de exercício com VNI, após a maximização do coeficiente de variação para um tempo de exercício SHAM obrigatório entre 3-8 minutos, sugere que 14 indivíduos são suficientes para mostrar a superioridade significativa da VNI vs SHAM, se considerarmos a resposta broncodilatadora em um desenho de estudo transversal (DEGANI-COSTA, 2018). Além disso, para estimar o poder da análise de regressão logística multivariada, como não há trabalho prévio para um cálculo formal, estimamos que para cada variável selecionada, seriam necessários 10 indivíduos, somando-se mais 10 indivíduos para análise de erro. Sendo assim, foi utilizada a fórmula $\sim [10 \times V] + 10 = X$ indivíduos, na qual V = variável e X o número de indivíduos necessário para construir um modelo preditivo (SANDS et al., 2018). Como encontramos 2 variáveis com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, e que foram adicionadas ao modelo final, concluímos que uma amostra de 30 indivíduos foi suficiente para realizar a análise multivariada com poder adequado (beta < 0,8) a um nível de significância de 5%.

A análise do modelo de regressão logística é um modelo estatístico usado para determinar a probabilidade de um evento acontecer. Ela mostra a relação entre os recursos e, em seguida, calcula a probabilidade de um determinado resultado. Para a realização da análise foram utilizados os dados de variação da PImax e pico do sinal eletromiográfico do esternocleidomastoideo, sendo obtida a variável de resposta como o paciente sendo respondedor ou não respondedor. A análise foi realizada no software "R" suíte (Detalhes ver APÊNDICE 4).

5.6 Aspectos Éticos

Os direitos dos participantes desse trabalho foram respeitados de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob nº CAAE 11918519.7.0000.0021 e parecer número 3.354.898 (ANEXO 1).

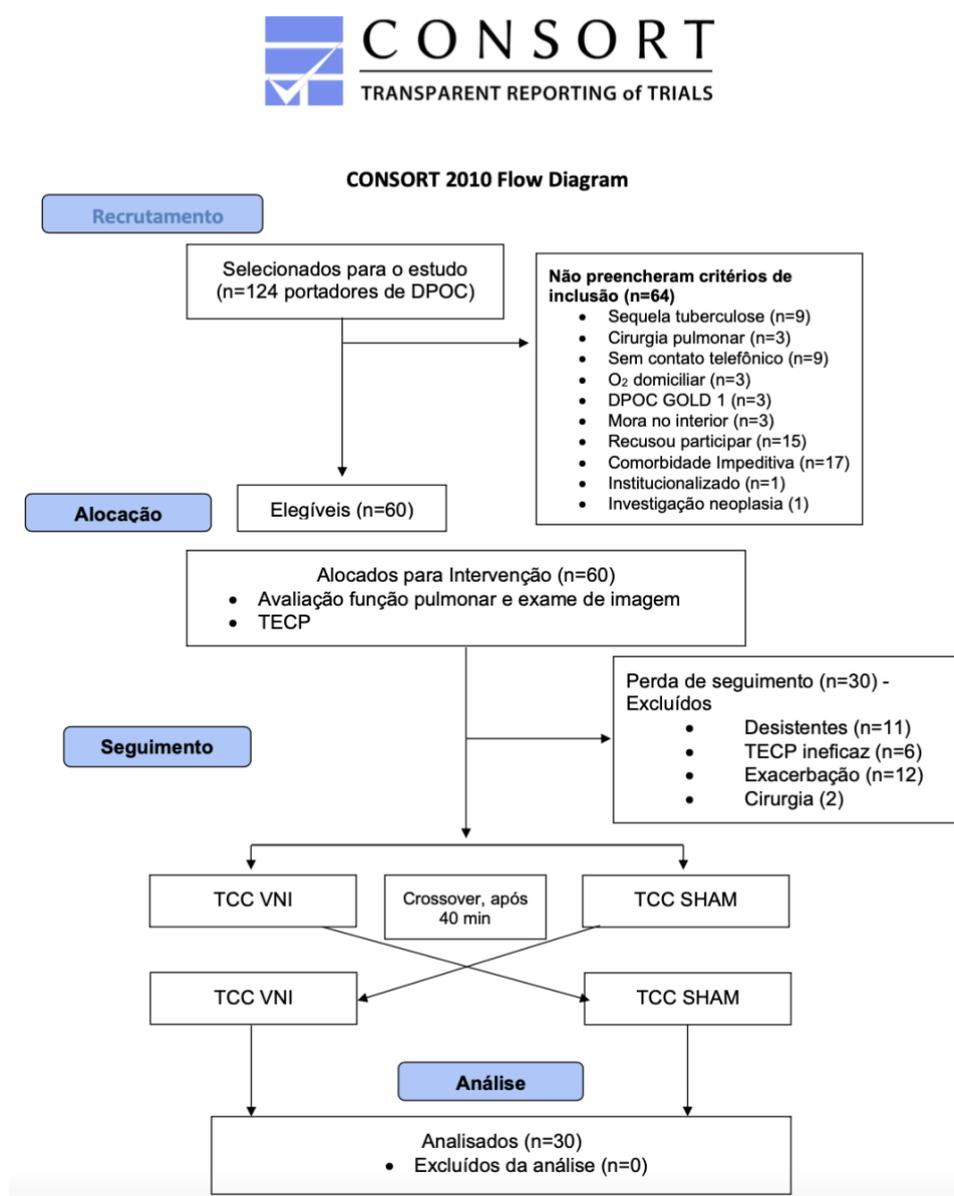
O trabalho foi encaminhado para o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com número de registro RBR-4twg7m.

6 RESULTADOS

Um total de 124 pacientes foram arrolados para o estudo, dos quais 60 cumpriam os critérios de inclusão e aceitaram participar da pesquisa.

O fluxograma de seleção da amostra e seguimento do estudo está representado na figura 5, conforme *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT, 2010).

Figura 5 Fluxograma de seleção da amostra e seguimento do estudo.



Fonte: Adaptado de Consort, 2010.

Participaram do estudo 30 pacientes com DPOC. A Tabela 01 apresenta as principais características clínicas e de função pulmonar dos pacientes selecionados.

Tabela 01 – Variáveis demográficas, de função pulmonar, muscular respiratória e TCAR nos Grupos R e NR.

	R (n=15)	NR (n=15)	p
Características Clínicas			
Idade, anos	64±8	64±8	0,92
Sexo, H/M	7/8	11/4	0,14
Peso, kg	72±14	68±17	0,44
IMC, kg/m ²	27±4,9	25±6,2	0,31
Carga Tabágica, m/a	60±29	53±30	0,56
mMRC	2,2±0,8	1,7±0,6	0,06
CAT DPOC	20±5	18±4	0,27
[Hb], g/dl	15,2±1,7	14,1±1,5	0,13
GOLD II/III/IV, n	7/7/1	7/8/0	0,59
Estágio A/B/C/D	0/13/0/2	0/13/0/2	0,99
Função Pulmonar			
VEF ₁ , L	1,18±0,3	1,30±0,3	0,20
VEF ₁ , %pred	47±13	50±13	0,57
CVF, %pred	76±14	79±14	0,56
VEF ₁ /CVF, %	53±11	51±11	0,78
DLco, ml/min/mmHg	11,6±4,2	12,8±6,3	0,54
DIco, %pred	51±17	52±21	0,79
DLco /VA	3,3±0,9	3,8±1,2	0,19
DLco corrigida	11,8±4,5	12,6±6,3	0,68
DLco, corrigida %pred	51±19	51±21	0,93
CI, L	1,9±0,5	2,1±0,5	0,50
PI _{máx} , cmH ₂ O	73±21	69±24	0,59
PI _{máx} , %pred	81±25	71±25	0,24
Endurance Respiratório			
Potência Média, W	2±1,2	2±1,5	0,77
Potência máxima, W/resp	8,6±3,8	8,5±4,7	0,93
Fluxo médio, L/s	0,8±0,3	0,8±0,3	0,99
Volume médio, L/resp	1,1±0,3	1,2±0,3	0,83
Energia total, J	92±42	91±46	0,92
Energia, J/resp	4,1±1,8	4±1,8	0,84
Gasometria arterial			
pH	7,39±0,02	7,41±0,02	0,12
paO ₂ , mmHg	76±10	77±8	0,86
paCO ₂ mmHg	37±3	38±4	0,67
HCO ₃ ⁻ mEq/l	23±2	24±2	0,22
SO ₂	94±2	95±2	0,54
TCAR			
VPT	5635±913	5680±1455	0,80
VPN	4555±848	4657±1010	0,49
VPE	1080±986	1023±1079	0,62
LAA%	18±14	16±15	0,64
DPM	-878±24	-873±19	0,84

M: masculino, F: feminino, IMC: índice de massa corporal, mMRC: medical research council modificado para dispneia, CAT DPOC: teste de avaliação da DPOC, Hb: hemoglobina, GOLD DPOC: classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na doença pulmonar obstrutiva crônica, VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF: capacidade vital forçada, VEF₁/CVF: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono, DLCO/VA: razão entre capacidade de difusão de monóxido de carbono e ventilação alveolar, CI: capacidade inspiratória, PI_{máx}: Pressão Inspiratória Máxima, pH: potencial hidrogênio sanguíneo, pO₂: pressão parcial de oxigênio, pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono, HCO₃⁻: bicarbonato, SO₂: Saturação arterial; de oxigênio, TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução, VPT: volume pulmonar total, VPN: volume pulmonar normal, VPE: volume pulmonar enfisema, DPM: densidade pulmonar média.

Resultados apresentados em média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 95%, ou seja, valor de p ≤ 0,05.

Os pacientes participantes do estudo foram divididos em 2 grupos, sendo denominados de R e NR, cada um composto por 15 pacientes. Em relação aos dados demográficos, idade, sexo, IMC, carga tabágica, índice de dispneia, teste de avaliação da DPOC e estadiamento da doença não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Assim como os dados relacionados à função pulmonar, espirometria e difusão pelo monóxido de carbono, pressão inspiratória máxima e avaliação do *endurance* respiratório, bem como as variáveis gasométricas e tomográficas também não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

A Tabela 02 apresenta as principais variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergometro dividido entre os grupos R e NR. Pode-se observar que os grupos não são estatisticamente diferentes com relação as variáveis relacionadas a consumo máximo de oxigênio mensurado e predito, carga máxima alcançada no teste, consumo máximo de gás carbônico, pulso de oxigênio, ou seja, razão entre o consumo de oxigênio e a frequência cardíaca no pico do exercício e as variáveis referentes ao padrão ventilatório, como ventilação máxima no exercício, reserva e eficiência ventilatória. As variáveis volume corrente, frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e pressão arterial são apresentadas em valores referentes ao repouso e pico do exercício, sendo que também não foram observadas diferenças entre os grupos. A escala de Borg, avaliada a cada 2 minutos durante a realização do teste, não mostrou diferença estatisticamente significativa, bem como os valores da capacidade inspiratória no repouso e pico do exercício e o delta CI que reflete a presença de hiperinsuflação dinâmica. A análise da $PI_{máx}$ não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos valores de repouso e pico, porém apresenta-se estatisticamente significativa quando avaliada a variabilidade da $PI_{máx}$, o que revela uma tendência de perda de potencial de recrutamento muscular inspiratório ao final do exercício no grupo R ($p = 0,01$).

Tabela 02 – Variáveis obtidas no repouso e no pico do exercício do TECP incremental nos grupos R e NR.

Teste incremental	R (n=15)	NR (n=15)	Valor de p
Wpico, Watts	45±15	53±17	0,24
Wpico, %pred	41±14	49±16	0,20
Variáveis metabólicas			
V _{O₂} pico, mL/min	1053±258	1007±238	0,61
V _{O₂} pico, mL/min/Kg	14,6±2,2	15,7±5,5	0,44
V _{O₂} pico, %pred	75±15	71±22	0,52
V _{CO₂} pico, L/min	1,07±0,30	1,09±0,22	0,85
Variáveis ventilatórias			
V _E , L/min	35,7±9,8	38,1±9,4	0,49
V _E /V _M , %	82±21	78±28	0,64
V _E /V _{CO₂} pico	34±7,1	35±6,6	0,30
V _c repouso, L	0,63±0,20	0,69±0,15	0,35
V _c pico, L	1,17±0,32	1,27±0,25	0,34
FR repouso, rpm	18±3	16±4	0,18
FR pico, rpm	32±6	32±7	0,93
CI basal, L	2,1±0,6	2,1±0,6	0,83
CI pico, L	1,6±0,6	1,8±0,4	0,29
Δ CI, L	-0,5±0,3	-0,3±0,6	0,42
Pl _{max} inicial, cmH ₂ O	62±40	67±21	0,87
Pl _{max} final, cmH ₂ O	58±39	68±20	0,48
Pl_{máx}, % variação	-7±16	3±10	0,01
Variáveis Cardiovasculares			
FCrepouso, bpm	79±9	75±8	0,26
FCpico, bpm	122±15	118±17	0,50
SpO ₂ repouso, %	96±1	96±1	0,57
SpO ₂ pico, %	93±3	94±3	0,22
PASrepouso, mmHg	119±8	120±7	0,79
PADrepouso, mmHg	78±10	77±6	0,74
PASpico, mmHg	169±20	171±16	0,58
PADpico, mmHg	111±12	113±15	0,75
Pulso O ₂ pico, ml/bpm	8,6±1,8	8,6±1,6	0,97
Variáveis Percepção esforço			
Borg dispneia pico (min-max)	7±2 (3-10)	6±2 (3-9)	0,35
Borg MMII pico (min-max)	7±1 (5-10)	7±1 (5-10)	0,33

V_{O₂}: consumo de oxigênio, W: carga, V_{CO₂}: consumo de dióxido de carbono, Pulso O₂: pulso de oxigênio, V_E: volume-minuto expirado, V_E/V_M: reserva ventilatória, V_E/V_{CO₂}: equivalente respiratório para dióxido de carbono, V_c: volume corrente, FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, MMII: membros inferiores, Pl_{máx}: pressão inspiratória máxima, CI: capacidade inspiratória, Delta CI: diferença entre CI pico e basal.

Resultados apresentados em média ± desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 95%, ou seja, valor de p ≤ 0,05.

A tabela 03 apresenta os dados da eletromiografia de superfície coletados durante o teste incremental no momento de repouso, utilizado como valor de referência de atividade muscular para o paciente e durante a manobra de CI basal, nos músculos esternocleidomastoideo e diafragma. Não foi observada diferença estatística nas variáveis estudadas, exceto naquela que representa a atividade

muscular do esternocleidomastoideo entre os grupos R e NR, demonstrando um menor nível de atividade elétrica no grupo R em relação ao grupo NR na manobra de CI, apesar da ausência de diferença estatística para a variável CI no repouso, apresentada na Tabela 02.

Tabela 03 – Variáveis obtidas na análise da atividade elétrica muscular através da EMGs antes do TECP incremental.

EMGs	R (n=15)	NR (n=15)	valor de p
Esternocleidomastoideo			
RMS repouso (μ V)	18,2 \pm 10,7	19,8 \pm 10,8	0,71
Fmédia (Hz)	168 \pm 38	171 \pm 33	0,85
Fmediana (Hz)	125 \pm 50	127 \pm 43	0,72
RMS CI (μV)	114\pm57	184\pm76	<0,01
Fmédia (Hz)	147 \pm 33	150 \pm 33	0,90
Fmediana (Hz)	115 \pm 38	117 \pm 38	0,97
Diafragma			
RMS repouso (μ V)	29,3 \pm 26,2	30,1 \pm 13,1	0,28
Fmédia (Hz)	156 \pm 44	164 \pm 40	0,59
Fmediana (Hz)	107 \pm 63	116 \pm 54	0,40
RMS CI (μ V)	58,7 \pm 42	114 \pm 93	0,09
Fmédia (Hz)	150 \pm 37	145 \pm 32	0,99
Fmediana (Hz)	105 \pm 43	102 \pm 33	0,78

RMS repouso: root mean square, - sinal eletromiografia de superfície durante o repouso, Fmédia: Frequência média, Fmediana: frequência mediana, RMS CI: sinal eletromiografia de superfície durante a manobra de respiração máxima, CI: Capacidade inspiratória. Resultados apresentados em média \pm desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 95%, ou seja, valor de p \leq 0,05.

A interação bidirecional entre os valores referentes ao tempo de tolerância ao exercício, variáveis cardiovasculares, saturação periférica de oxigênio, percepção de esforço de Borg para dispneia e membros inferiores e valores de pressão inspiratória máxima comparativos do TCC em relação aos grupos (R vs NR) está apresentada na Tabela 04, para tanto foi utilizada a análise de variância ANOVA de 2 vias de medidas repetidas para modalidade ventilatória.

Foi verificada diferença estatisticamente significativa no tempo de exercício na comparação entre as intervenções SHAM e VNI no grupo R, com aumento expressivo no tempo de exercício durante a realização do teste de exercício de carga constante em uso de VNI BiLEVEL, ou seja, 2 níveis de pressão (p<0,0001).

A frequência cardíaca de repouso apresentou significância estatística entre os grupos em ambas as modalidades ventilatórias, ou seja, o grupo NR apresentou valores significativamente menores de FC basal em relação ao grupo R. Já a análise da FC no pico do exercício e % da FC máxima, apresentou significância estatística no

grupo NR na comparação dos modos ventilatórios SHAM e BiLEVEL, ou seja, os pacientes do grupo NR apresentaram valores de frequência cardíaca no pico do exercício menores com a utilização do BiLEVEL ($p < 0,05$).

A análise da saturação periférica de oxigênio mostrou diferença estatisticamente significativa no grupo R na comparação entre os modos ventilatórios, com uma manutenção de valores mais altos de oxigenação no pico do exercício na utilização do modo BiLEVEL ($p < 0,001$).

A escala modificada de percepção de esforço de Borg para dispneia revelou diferença estatística na comparação entre as modalidades ventilatórios no grupo R, com valores mais altos quando utilizada modalidade BiLEVEL, já a análise da percepção de esforço para os membros inferiores também revelou diferença estatística no grupo R entre as modalidades de VNI com valores de $p < 0,01$ para ambas as análises.

A figura 6 apresenta gráfico *Box plot* contendo os resultados referente à análise do tempo de exercício (T_{lim}) em carga constante com comparativo entre os grupos e modalidades ventilatórias.

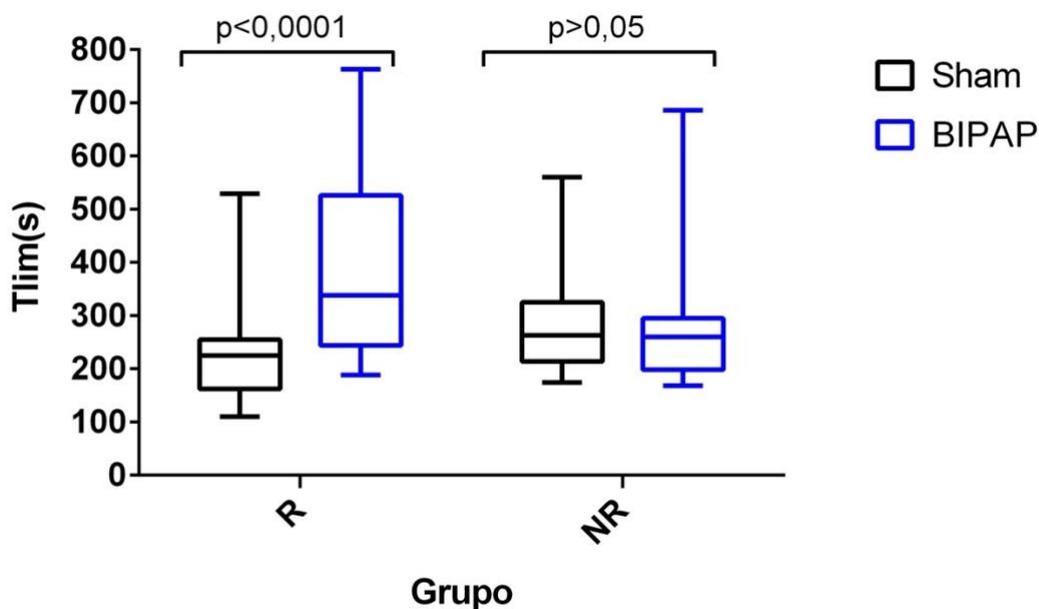
A figura 7 apresenta o percentual de diferença no tempo de tolerância ao exercício considerando a intervenção SHAM e VNI BiLEVEL entre os grupos R e NR.

Tabela 04 – Variáveis obtidas no teste de carga constante nos grupos R e NR para a intervenção SHAM e VNI.

Variáveis	R		NR		p (ANOVA 2 VIAS)		
	SHAM	BiLEVEL	SHAM	BiLEVEL	Interação	Intervenção	Grupo
T _{lim} (s)	236±109	388±167****	294±116	285±140	<0,0001	<0,0001	0,89
FC _{repouso} (bpm)	83±10	85±11	74±9†	75±11‡	0,65	0,16	0,01
FC _{pico} (bpm)	120±14	119±13*	116±15	111±15*	0,19	0,01	0,24
%FC _{máxima}	77±11	76±10*	74±10	71±10*	0,19	0,02	0,27
SpO ₂ _{repouso} (%)	96±1	96±1	96±1	96±1	0,14	0,07	0,64
SpO ₂ _{pico} (%)	91±4	94±3***	93±5	94±3***	0,98	<0,001	0,69
PAS _{repouso} (mmHg)	117±8	117±11	117±12	119±12	0,67	0,41	0,71
PAD _{repouso} (mmHg)	77±9	79±11	78±7	79±7	0,80	0,45	0,91
PAS _{pico} (mmHg)	163±19	168±22	182±17†	174±14‡	0,13	0,76	0,02
PAD _{pico} (mmHg)	103±11	103±13	105±14	104±12	0,90	0,90	0,79
Borg dispneia _{isotime (2min)}	3,6±2,6	3±1,9	2,4±2	2,5±2,5	0,43	0,64	0,25
Borg MMII _{isotime (2min)}	3,6±2,1	3,6±2,2	2,3±2	3±1,6	0,35	0,30	0,14
Borg dispneia _{pico}	6,7±1,7	8,3±1,3**	7,9±1,8	7,4±2,1	<0,01	0,12	0,77
Borg MMII _{pico}	6,5±1,9	7,8±2,1**	8,4±1,8	7,5±1,9	<0,01	0,02	0,75
Plmáx inicial (cmH ₂ O)	71±24	71±24	69±22	69±22	0,99	0,99	0,81
Plmáx final 5' (cmH ₂ O)	67±28	70±25	68±22	60±37	0,07	0,46	0,65
Delta Plmáx (cmH ₂ O)	-3,8±11	-0,1±10,7	-0,1±9,6	-2,3±11,3	0,07	0,62	0,82

T_{lim}: Tempo máximo de exercício, FC: frequência cardíaca, %FC: Percentual da frequência cardíaca máxima no pico do exercício, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, MMII: membros inferiores, Plmáx: pressão inspiratória máxima. Delta Plmáx: diferença entre valor final e inicial da Plmáx. Resultados apresentados em média ± desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 95%, ou seja, valor de p ≤ 0,05. *Nível de significância no pós teste p<0,05. ** Nível de significância no pós teste p<0,01. *** Nível de significância no pós teste p<0,001. **** Nível de significância no pós teste p<0,0001. †: comparação intragrupo na modalidade SHAM; ‡: comparação intragrupo na modalidade BiLEVEL.

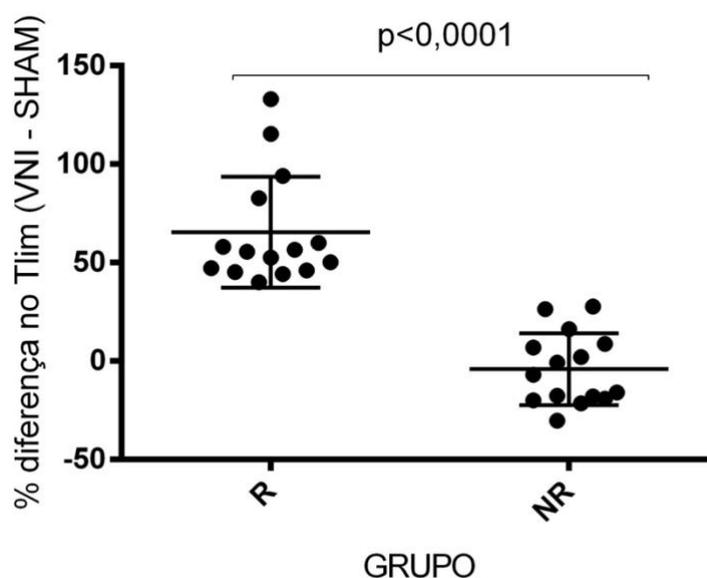
Figura 6 – Gráfico *Box plot* comparando os valores do Tlim mensurados durante o TCC entre os Grupos R e NR e as intervenções SHAM e VNI.



Fonte: O autor (2022).

O valor de p apresentado é do teste ANOVA de 2 vias. A linha central horizontal representa a mediana, linhas paralelas representam intervalo inter-quartil (25-75%). Linhas verticais representam valores máximo e mínimo. Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

Figura 7 – Percentual da diferença no tempo de exercício nas intervenções SHAM e VNI entre os grupos R e NR.



Fonte: O autor (2022).

O valor de p apresentado é do teste ANOVA de 2 vias com pós-teste de Sidak. Cada círculo corresponde ao percentual de diferença no tempo de exercício entre BiLEVEL e SHAM de um indivíduo do seu respectivo grupo. Considerando um nível de significância com o valor de $p \leq 0,05$.

O protocolo relacionado à intervenção com VNI previa o início do exercício de carga constante com uma IPAP de 8cmH₂O e uma EPAP fixa de 3 cmH₂O. Sendo a escala de Borg avaliada a cada minuto no exercício, foi determinado que cada vez que o participante atingia um Borg de 5, cansaço intenso para dispneia, a IPAP era acrescida em 3 cmH₂O.

O valor médio da IPAP para o grupo R foi de 16±5 cmH₂O e para o grupo NR foi de 13±4 cmH₂O com análise estatística com p=0,02, ou seja, os pacientes do grupo R apresentaram níveis de suporte pressórico significativamente mais altos em relação ao grupo NR.

Considerando o interesse em relacionar as variáveis estudadas à possibilidade de prever uma resposta satisfatória a combinação de VNI e exercício para pacientes com DPOC, e as análises univariadas anteriormente descritas e àquelas de interesse para prever a resposta a VNI no exercício, foram realizadas diversas análises estatísticas, restando duas variáveis que potencialmente poderiam contribuir para a identificação do desfecho. A tabela 5 apresenta essas variáveis e análise delas entre os grupos.

Tabela 5 – Variáveis selecionadas pelo modelo de análise de regressão logística multivariada

Variável	R (n=15)	NR (n=15)	valor de p
<i>Eletromiografia pré exercício</i>			
RMS _{econ} CI (µV)	114±57	184±76	<0,01
<i>ΔPlmax (pós/pré)</i>			
Plmáx, % variação	-7±16	3±10	0,01

RMS_{econ} CI (µV) – Atividade elétrica muscular de superfície do esternocleidomastoideo, durante manobra de CI no momento de repouso do TECP; µV microvolts; Plmax: Pressão Inspiratória máxima; Plmáx, % variação; percentual de variação da Plmáx = (Plmáx final – Plmáx inicial)/Plmáx inicial

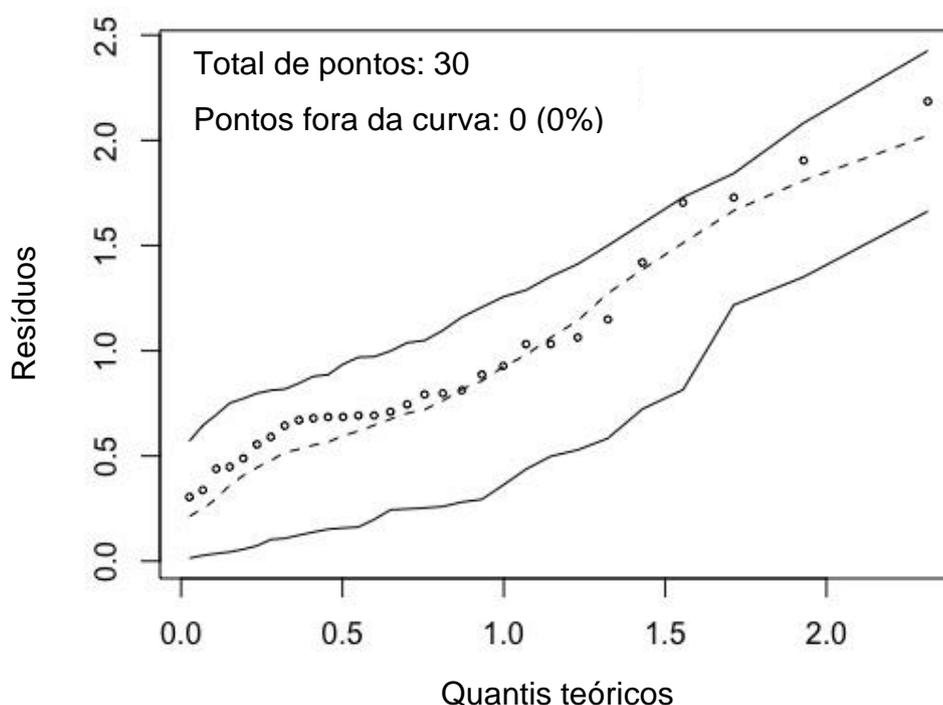
A tabela 6 apresenta a matriz de confusão para o modelo ajustado. A última coluna mostra o percentual de classificação correta dentro de cada grupo e a última linha mostra o percentual predito em cada grupo. O modelo ajustado apresenta alta performance de predição correta. No geral, 83% de acerto. A especificidade é de 87% (13/15) e a sensibilidade é de 80% (12/15).

Tabela 6 - Sensibilidade e especificidade do modelo de previsão da resposta mínima clinicamente significativa à VNI

Observação	Predito		Percentual de classificação correta
	NR	R	
NR	13	03	81%
R	02	12	86%
% por grupo	87%	80%	83%

A figura 8 apresenta o gráfico quantil-quantil (qq-plot) dos resíduos com um envelope simulado representando uma banda de 95% de confiança. Note que todos os valores estão dentro do envelope simulado. Este fato também indica a adequabilidade do modelo.

Figura 8 – Gráfico qq-plot de resíduos



Fonte: O autor (2022).

A tabela 7 mostra a estimativa para os parâmetros do modelo criado, o erro padrão das estimativas e o intervalo de confiança de 95% para os parâmetros deste modelo. Note que os intervalos não contêm o valor 0, indicando a significância das variáveis.

Tabela 7 – Estimativa dos parâmetros para o modelo selecionado

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	IC 95%	Interpretação
Constante	2,1525	1,1115	(0,1680; 4,6598)	
RMS _{econ} CI (µV)	-0,0154	0,0067	(-0,0306; -0,0035)	Aumento sinal → falha
PI _{máx} , % variação	-0,0662	0,0365	(-0,1494; -0,0021)	Aumento variação negativa → sucesso

IC: Intervalo de confiança de 95%; RMS_{ECON} CI (µV) – Atividade elétrica muscular de superfície do esternocleidomastoideo, durante manobra de CI no momento de repouso do TECP; µV microvolts; PI_{max}: Pressão Inspiratória máxima; PI_{máx}, % variação; percentual de variação da PI_{máx} = (PI_{máx} final – PI_{máx} inicial)/PI_{máx} inicial

O modelo ajustado tem como expressão matemática linear o que segue:

$$\text{Resposta a VNI} = 2,1525 - 0,0154 * \text{RMS}_{\text{econ}} \text{ CI} - 0,0662 * \text{PI}_{\text{máx}}\% \text{ variação}$$

Para o cálculo da probabilidade de resposta é necessária a utilização da função exponencial como segue:

$$\text{Probabilidade de resposta} = \frac{e^{\text{resposta a VNI}}}{1 + e^{\text{resposta a VNI}}}$$

Através da análise multivariada de regressão logística foi possível prever a probabilidade de um paciente apresentar resposta à terapia com VNI associada ao exercício por meio das variáveis: atividade muscular do esternocleidomastoideo durante a CI (RMS_{econ} CI) e percentual de variação da PI_{max} no TECP incremental (PI_{máx}, % variação).

Foi possível estipular as seguintes condições:

- Para o aumento de uma unidade na variável RMS_{econ} CI, sem alteração da variável PI_{máx}% variação, a chance de o paciente ser respondedor reduz 1,53%.

- Para o aumento de uma unidade na variável $Plmáx\%variação$, sem alteração da variável $RMS_{econ} CI$ a chance de o paciente ser respondedor a terapia reduz 6,41%.

Considerando os dados apresentados em estudos realizados até o presente momento, estima-se a proporção de pacientes que respondem a VNI no exercício em 50%, sendo assim, para constatar um paciente como respondedor a terapia, através da expressão matemática proposta, considera-se que ele atinja um valor maior do que 50% após a aplicação da equação de predição apresentada.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a resposta à ventilação não invasiva como terapia adjuvante ao exercício físico em pacientes com DPOC. Como principais resultados do estudo, observamos (i) não haver diferenças clínicas (função pulmonar, DL_{CO}, gasometria arterial) e de imagem (% de Enfisema), além das variáveis metabólicas e cardiovasculares obtidas no repouso e pico do exercício do TECP incremental entre os grupos R e NR. Foi identificada diferença na variação da P_{Imáx} pré e pós-exercício (P_{Imáx}, %variação), e atividade elétrica muscular durante e manobra de CI entre os grupos R e NR. O TCC mostrou melhora clínica minimamente significativa do T_{lim} da intervenção VNI em relação a SHAM em 50% dos pacientes (n=15). Adicionalmente, um modelo preditivo de identificação da resposta ao exercício em pacientes com DPOC, com sensibilidade de 80% e especificidade de 87% foi mostrado.

Em relação às características demográficas e de função pulmonar não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, embora o grupo R apresente valor do MRC modificado para dispneia mais alto, bem como valores de função pulmonar menores, VEF₁ 1,18 vs 1,30L equivalente a 47 vs 50% do predito nos grupos R e NR. Apesar ausência de significância estatística, essa diferença denota maior comprometimento da função pulmonar no grupo R em relação ao NR. Quando comparados os dados relacionados à função pulmonar, podemos observar semelhança com estudos já publicados que mostram uma melhora da tolerância ao exercício em pacientes com DPOC com graus de severidade de moderado a grave, com valores de VEF₁ entre 26 e 48% do previsto (MENADUE et al., 2014;), valores aproximados em 34% (TOLEDO et al., 2007), 40% (KOCH et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2010), 41% (VAN'T HUL et al., 2006), já estudo de Augustin et al., 2022, mostrou que os pacientes com melhor resposta à reabilitação apresentaram valores de VEF₁ menores em relação àqueles pouco respondedores (47% vs 50%).

Já em relação a DL_{CO} ambos os grupos apresentaram valores sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos R e NR. Recente estudo publicado por Elbehairy et al. (2019) mostrou que em pacientes com DPOC independente do grau de obstrução do fluxo aéreo e a presença de hiperinsuflação pulmonar, valores menores de DL_{CO} em repouso estão associados a aumento da intensidade da dispneia no repouso e no esforço, e menor capacidade de exercício.

A baixa DL_{CO} , independente do grau de severidade da doença, está associada a um aumento do drive inspiratório durante o exercício, podendo estar relacionada a anormalidades das trocas gasosas pulmonares, mesmo nos estágios iniciais do exercício, devido à maior demanda ventilatória que acelera o desenvolvimento de restrições mecânicas significativas e dissociação neuromecânica que, combinadas, provocam maior desconforto ventilatório no exercício (JAMES et al., 2021). Esses dados sugerem que a DL_{CO} reduzida pode ser um marcador de incapacidade de exercício, no entanto, no nosso estudo, ambos os grupos apresentaram DL_{CO} reduzida, mesmo resultado encontrado em recente estudo publicado, no qual o nível de resposta a reabilitação foi independente do valor da DL_{CO} (AUGUSTIN et al., 2022).

Em relação à $PI_{máx}$, descrita por alguns autores como fator importante para a resposta ao exercício sem suporte VNI (CHARUSUSIN et al., 2018; DE SOUZA et al., 2022) e com suporte VNI no exercício (VAN'T HUL et al., 2004). Apesar da ausência de significância estatística, foi observada uma diferença importante entre os grupos, tendo o grupo R apresentando valores preditos maiores que o grupo NR, o que vai ao encontro do estudo publicado pelo nosso grupo que mostrou não haver relação entre a presença de fraqueza muscular inspiratória e a resposta a VNI no exercício (KOCH, RAPELLO, MÜLLER, 2018). Outros estudos, que avaliaram a resposta a VNI no exercício também não mostraram relação com os valores da pressão inspiratória máxima (AUGUSTIN et al., 2022; BIANCHI et al., 2002; CARRASCOSSA et al., 2010; HANNINK et al., 2014).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos analisados em relação às variáveis obtidas pela análise da tomografia computadorizada de alta resolução, com destaque para o percentual de enfisema, que apesar de ser uma variável apontada por alguns autores como fator importante para limitação ao exercício (CRISAFULLI et al., 2016; MINIATI et al., 2013; RINALDO et al., 2020), não mostrou diferença entre os grupos do nosso estudo. Neste sentido, Oliveira et al. (2010), sugerem que a presença de hiperinsuflação estática está associada a menor capacidade de exercício no grupo respondedor, o que indiretamente pode refletir o percentual de enfisema pulmonar em indivíduos com DPOC. No entanto, este estudo não definiu com critérios aceitos o grupo respondedor (arbitrário) e não realizou quantificação de enfisema.

Recente estudo, que comparou a resposta ao TECP incremental em pacientes com DPOC e análise da TCAR apresentou como resultado uma relação inversamente

proporcional entre o percentual de enfisema e variáveis como pico de oxigênio e pulso de oxigênio. Além disso, mostrou que o percentual de enfisema apresenta relação diretamente proporcional com a ineficiência ventilatória, sendo considerada uma variável preditora para esse desfecho (RODRIGUES SOUSA, NUNES CALDEIRA, RODRIGUES, 2022). Apesar das semelhanças nas características clínicas (VEF_1 , CVF, DL_{CO}) e variáveis do teste incremental ($V'O_2$ pico, $V'O_2$ pico predito, Pulso de O_2 e $V'E/V'CO_2$) entre as amostras dos estudos, o nosso trabalho não foi capaz de mostrar diferenças na análise da TCAR e o nível de resposta ao exercício em pacientes com DPOC, uma vez que ambos os grupos apresentaram taxas de enfisema sem diferença estatisticamente significativa e consideradas altas, segundo o mesmo estudo.

Em comparação com os valores de enfisema encontrados no nosso estudo e a proposta de divisão pelo fenótipo da doença e grau de enfisema avaliado pelo %LAA, sugerida por Rodrigues Sousa, Nunes Caldeira e Rodrigues em 2022, pode-se observar que os pacientes do nosso estudo estão elencados no grupo predominantemente enfisematoso, o que justifica os resultados encontrados, ou seja, a falta de diferença estatística significativa na comparação dos grupos no TECP incremental.

Quando analisadas as variáveis obtidas durante a realização do TECP incremental, pode-se observar que ambos os grupos apresentaram desempenho sem diferença estatística significativa nas variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares, mesmo resultado encontrado por Oliveira et al. (2010), que também não encontrou diferença nas características clínicas, de função pulmonar e no pico do exercício entre os pacientes que melhoraram o T_{lim} com VNI e aqueles que não melhoraram. A única diferença encontrada entre os grupos foi em relação aos valores de hiperinsuflação estática, que eram maiores no grupo que não respondeu à VNI. Além disso, apesar de nosso estudo não ter realizado medidas pletismográficas de volumes estáticos, a CI basal e o nível de hiperinsuflação dinâmica semelhante não suporta a ideia de hiperinsuflação estática maior em não respondedores.

Já outro estudo mostrou o contrário, uma correlação positiva entre hiperinsuflação estática (volume residual/capacidade pulmonar total) e % de mudança (aumento) no tempo de tolerância ao exercício com VNI (DENNIS et al., 2021).

No nosso estudo, não foi possível avaliar a presença de hiperinsuflação estática, mas ambos os grupos apresentaram em média, valores semelhantes de CI

no repouso e hiperinsuflação dinâmica, semelhante ao descrito em recente estudo na literatura (DENNIS et al., 2021).

Foi observada diferença estatisticamente significativa na comparação do percentual de variação da P_{lmáx} entre os grupos R e NR, antes e após exercício. A partir da análise dessa variável, podemos afirmar que o grupo R apresentou, em média, diminuição da força muscular inspiratória enquanto o grupo NR apresentou, em média, aumento dos valores da P_{lmáx} ao final do exercício. A redução dos valores de P_{lmáx} ao final do TECP incremental no grupo R pode ser fator preponderante para a resposta à VNI durante o exercício, uma vez que essa redução, pode significar uma diminuição da zona de aposição diafragmática durante o exercício, podendo atuar como importante limitante da atividade física. Diferente do que foi descrito anteriormente (VAN'T HUL et al., 2004), parece ser a diminuição da força muscular respiratória após o exercício e não a presença de fraqueza muscular inspiratória basal (KOCH, RAPELLO, MULLER, 2018) um fator chave para a resposta a VNI no exercício.

A análise da atividade muscular por meio da EMGs dos músculos esternocleidomastoideo e diafragma em repouso e na avaliação da manobra de CI basal apresentou diferença estatisticamente significativa somente na análise dos valores durante a manobra de CI basal do músculo esternocleidomastoideo, sendo observada uma menor atividade elétrica muscular nos pacientes do grupo R em relação ao NR. Essa análise demonstra que o grupo R apresenta menor ativação muscular durante a manobra de CI basal em relação ao grupo NR.

Estudos que avaliaram a eletromiografia durante a avaliação da P_{lmáx} pré e pós-treinamento muscular mostraram diminuição da atividade elétrica do esternocleidomastoideo após o treinamento muscular inspiratório, mostrando que menores valores de atividade elétrica podem estar relacionados à melhor desempenho/otimização da função muscular inspiratória global (BORDIN et al., 2020), assim como estudo de LIN et al. (2019), que mostrou diferença estatisticamente significativa na atividade elétrica do esternocleidomastoideo em favor de um grupo de indivíduos saudáveis, quando comparado a uma população com DPOC.

Estudo de Ratnovsky e Elad (2005) mostrou que o esternocleidomastoideo contribui com ~10% do total do trabalho inspiratório durante atividades com alta demanda inspiratória.

A tabela 4 apresenta os principais resultados do teste de carga constante com a intervenção SHAM e suporte ventilatório não invasivo entre os grupos R e NR. Pode ser observado um aumento no tempo de exercício no grupo R quando comparadas as intervenções SHAM e VNI, evidenciado por um tempo de exercício superior na intervenção VNI, figura 6. Já na figura 7, pode ser observada diferença significativa no percentual de variação do Tlim (VNI – SHAM) entre os grupos R e NR. Resultado que vai ao encontro dos dados da literatura em que são apresentadas respostas positivas dessa modalidade ventilatória no exercício em relação à intervenção SHAM (BORGHI-SILVA et al., 2005; BORGHI-SILVA et al., 2010; DIAZ et al., 2002; PIRES DI LORENZO et al., 2003; VAN'T HUL et al., 2006).

A divisão dos pacientes em ambos os grupos apresentou características semelhantes a diversos estudos publicados com essa temática uma vez que 50% dos pacientes apresentaram resposta na melhora do Tlim à terapia e 50% não apresentam essa resposta (Figura 1).

Na mensuração da SpO₂ avaliada no pico do exercício em carga constante pode ser observada uma diferença significativa entre as modalidades de intervenção no grupo R (91±4% na intervenção SHAM vs 94±3% na intervenção VNI). No entanto, não houve diferença quando comparados os valores entre os grupos R e NR, dado semelhante ao encontrado no estudo conduzido por Oliveira et al. (2010), no qual, também não foi observada diferença na saturação entre os grupos estudados após o exercício com VNI.

Destaca-se o fato do grupo R ter apresentado uma queda maior da saturação, porém não significativa, na intervenção SHAM quando comparado ao grupo NR, (91±4% vs 93±5%), o que corrobora o aspecto de maior comprometimento pulmonar do grupo R, justificando a melhor resposta à VNI nesse grupo de pacientes, corroborado por estudos que mostraram que a SpO₂ pode ser um importante fator limitante à resposta ao exercício no teste de caminhada de 6 minutos (DIAS et al., 2022; PEREZ et al., 2019).

Durante o TCC, também foi observada diferença significativa na análise da percepção de esforço no pico do exercício para dispneia e membros inferiores, sendo observado maior valor no pico do exercício na intervenção VNI. Esse fato pode ter acontecido devido ao significativo aumento no tempo de exercício associado a esse tipo de intervenção, mesmo resultado encontrado por Oliveira et al. (2010) e Hannink

et al. (2012). Já na análise isotime, ou seja, maior tempo de exercício comum a todos os pacientes, não foi observada diferença estatisticamente significativa.

Achados divergentes de alguns estudos que mostraram redução na percepção de esforço com a utilização de VNI na modalidade com 2 níveis de pressão (BORGHI-SILVA et al., 2005; DENNIS et al., 2021; GLOECKL et al., 2018; TOLEDO et al., 2007; VAN'T HUL et al., 2006) e modalidade de ventilação assistida proporcional (BIANCHI et al., 1998; BORGHI-SILVA et al., 2008; HERNADEZ et al., 2001; KOCH et al., 2020).

Em relação aos valores de IPAP, a média dos valores entre os grupos apresentou diferença estatisticamente significativa, tendo o grupo R, alcançado, no pico do exercício, valores mais altos de IPAP em relação ao grupo NR. A análise da literatura mostra dados semelhantes, uma vez que a maioria dos estudos com VNI com dois níveis de pressão utiliza valores de IPAP de 14 cmH₂O ou pressão inspiratória de 10 cmH₂O (IPAP – EPAP) (BORGHI-SILVA et al., 2005; DENNIS et al., 2021 TOLEDO et al., 2007; VAN'T HUL et al., 2004; VAN'T'HUL et al., 2006).

O uso do protocolo de incremento nos valores de IPAP vai ao encontro de recente estudo publicado, no qual alguns indivíduos relataram que, ajustes da VNI em torno de 10 cmH₂O, foram muito “fortes”, causando desconforto no início do exercício (DENNIS et al., 2022).

Já em relação à percepção da VNI como método que facilita a respiração, foi descrita como benéfica, com melhores desfechos no tempo de tolerância ao exercício. Naqueles participantes que relataram níveis mais altos de conforto com à VNI, demonstrando também uma relação positiva moderada entre a sensação de conforto com a VNI durante o exercício e o grau de hiperinsuflação em repouso e hiperinsuflação dinâmica durante o exercício (DENNIS et al., 2022).

No nosso estudo não foram observadas assincronias ventilatórias durante a realização do TCC com VNI, bem como o relato da maioria dos pacientes, mesmo naqueles do grupo NR, de que a VNI, ajudava a respirar.

A análise multivariada de regressão logística demonstrou, de forma inédita, uma correlação entre a variação da PImáx no repouso e pico do exercício e a atividade elétrica muscular do esternocleidomastoideo durante a manobra da CI em repouso para predizer a resposta dos pacientes com DPOC à terapia com VNI durante o exercício.

Modelo de predição de resposta ao exercício com VNI foi publicado em 2004 por Van't Hul et al., com base nos valores de PImáx dos indivíduos, porém só foi capaz

de prever 24% dos resultados do estudo. Nosso modelo apresentou uma especificidade de 87% e sensibilidade de 80% para a previsão de resposta mínima clinicamente significativa à VNI e exercício em pacientes com DPOC.

Recente estudo publicou modelo de regressão linear multivariada para prever a resposta ao exercício incremental em pacientes com DPOC e identificou o %LAA, percentual de enfisema, como fator independente para prever a ineficiência ventilatória (RODRIGUES SOUSA, NUNES CALDEIRA, RODRIGUES, 2022), porém, diferentemente do nosso estudo, não foi avaliada a resposta ao exercício com VNI.

A figura 0 apresenta adequabilidade do modelo de previsão uma vez que todas as variáveis se apresentaram dentro de um intervalo de confiança de 95%.

Os altos valores de sensibilidade e especificidade para o modelo proposto apresentam uma possibilidade de prever os desfechos clínicos de VNI no exercício na população com DPOC, porém são necessários mais estudos para validar o modelo preditivo e investigar sua aplicabilidade clínica.

8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes com DPOC, não foi possível avaliar diferenças clínicas, fisiológicas (função pulmonar) e de imagem na resposta ao exercício e VNI.

No entanto, a análise baseada em variáveis que refletem a atividade muscular respiratória possibilitou criar um modelo de regressão que permite pré-selecionar aqueles pacientes que terão benefício na utilização da VNI no exercício.

Na prática clínica, esse modelo de previsão pode otimizar a seleção de terapêuticas adequadas para pacientes durante o processo de reabilitação, tornando-o menos oneroso para o sistema, seja através da aquisição de equipamentos ou tempo médio gasto para determinação de parâmetros ventilatórios e adaptação da terapia.

A determinação de critérios mais assertivos na seleção de pacientes com indicação de VNI adjuvante ao treinamento físico em pacientes com DPOC pode otimizar o processo de reabilitação, aperfeiçoando desfechos como melhora da qualidade de vida, diminuição da dispneia e, conseqüentemente, redução da morbidade cardiovascular e internações por exacerbações da doença.

A utilização de modo ventilatório com dois níveis de pressão justifica-se pela maior facilidade de aquisição e custo-efetividade em relação a modalidade de ventilação proporcional assistida o que pode facilitar o acesso dos profissionais a essa terapia e conseqüentemente aumentar sua utilização como opção terapêutica para a reabilitação de pacientes com DPOC

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações do estudo, podemos citar o protocolo utilizado para intervenção com VNI durante o teste de exercício, sendo determinado um valor de IPAP inicial no exercício, considerado baixo (8 cmH₂O), frente a dados da literatura que até então apontam valores aproximados para IPAP de 14cmH₂O. Em contrapartida, valores de IPAP elevados podem predizer a intolerância à VNI e consequente presença de assincronias diminuindo ainda mais a tolerância ao exercício. Outrossim, não foi avaliada a presença de hiperinsuflação estática, o que também, segundo alguns autores pode predizer a incapacidade de exercício nos pacientes.

Todos os pacientes do estudo apresentarem %LAA alto, sendo considerados como predominantemente enfisematosos (RODRIGUES SOUSA, NUNES CALDEIRA, RODRIGUES, 2022), o que pode caracterizar a avaliação, em relação aos fenótipos da doença, de apenas um grupo de pacientes DPOC.

CONCLUSÃO

Esse estudo mostrou que a associação de VNI com dois níveis de pressão ao exercício pode ser benéfica para uma parcela de pacientes com DPOC, com um aumento da tolerância ao exercício superior ao valor mínimo clinicamente importante de 33%.

Não foram encontradas diferenças clínicas e de imagem entre os pacientes que apresentaram resposta positiva à intervenção com VNI no exercício e aqueles que não apresentaram resposta significativa. Diferenças fisiológicas de função pulmonar e exercício foram encontradas apenas para (i) % de variação de P_Imax (pré/pós exercício) e (ii) intensidade do potencial eletromiográfico não-invasivo do músculo esternocleidomastóideo durante a manobra basal da capacidade inspiratória máxima.

Baseado nesses resultados, esse estudo foi o primeiro a descrever um modelo de previsão de resposta com sensibilidade/especificidade aceitáveis clinicamente, com o objetivo de identificar os pacientes com DPOC que podem apresentar resposta mínima clinicamente significativa à VNI no exercício.

REFERÊNCIAS

ALIVERTI, A; STEVENSON, N; DELLACÀ, R. L; LO MAURO, A; PEDOTTI, A; CALVERLEY, P. M. **Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease.** Thorax, v. 59, n. 3, p. 210–216, 2004.

AMANN, M.; REGAN, M. S.; KOBITARY, M.; ELDRIDGE, M. W.; BOUTELLIER, U.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. **Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD.** American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. v. 299, n. 1, p. 314-324, July 2010.

AMBROSINO, N.; CIGNI, P. **Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training.** Multidisciplinary respiratory medicine. v. 10, n. 1, p. 1-6, Apr. 2015.

AMBROSINO, N.; ROSSI, A. **Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice?** Thorax. v. 57, n. 3, p. 272-276, Mar. 2002.

AMBROSINO, N.; XIE, L. **The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients.** COPD. v. 14, n. 4, p. 396–400, 2017.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, American College of Chest Physicians. **ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing.** American journal of respiratory and critical care medicine. v. 167, p. 211-277, 2003.

ATS/ERS - AMERICAN THORACIC SOCIETY/ EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. **Statement on respiratory muscle testing.** Am J Respir Crit Care Med. v. 166, n. 4, p. 518-624, 2002

ARAÚJO, R. B.; CAMISACA, M. T.; BRITTO, R. R.; PARREIRA, V. F. **O uso da ventilação não invasiva na reabilitação pulmonar em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: uma revisão de literatura.** Fisioterapia em Movimento, v. 18, n. 1, p. 49-57, jan./mar. 2005.

AUGUSTIN I. M. L.; FRANSSEN, F. M. E.; HOUBEN-WILKE, S; JANSSEN, D. J. A.; GAFFRON, S.; PENNING, H. J.; SMEENK, F. W. J. M.; PIETERS. W. R.; HOOGERWERF, A; MICHELS, A. J.; VAN MERODE, F; WOUTERS, E. F. M.; SPRUIT, M. A. **Multidimensional outcome assessment of pulmonary rehabilitation in traits-based clusters of COPD patients.** PLoS One. v. 17, n. 2, 2022.

AUGUSTO, T. R. L. **Análise comparativa da força muscular inspiratória pós-exercício e hiperinsuflação dinâmica entre cicloergometro e teste de degrau no DPOC.** Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2018.

BAFFA, G. S; GOULART, C; CARUSO, F. R; GARCIA DE ARAÚJO, A. S; BATISTA DOS SANTOS, P; ROSCANI, M. G; PRONE, F. R; BONJORNO, J. C; MENDES, R. G; BORGHI-SILVA, A. **Noninvasive ventilation can modulate heart rate variability during high-intensity exercise in COPD-CHF patients.** Heart & lung : the journal of critical care. v. 50, n. 5, p. 609–614, 2021.

BARREIRO, E.; GEA, J. **Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD.** COPD journal. v. 12, n. 4, p. 413-426, Aug. 2014.

BELLANI, G; BRONCO, A; ARRIGONI MAROCCO, S; POZZI, M; SALA, V; ERONIA, N; VILLA, G; FOTI, G; TAGLIABUE, G; EGER, M; PESENTI, A. **Measurement of Diaphragmatic Electrical Activity by Surface Electromyography in Intubated Subjects and Its Relationship With Inspiratory Effort.** Respiratory care, v. 63, n. 11, p. 1341–1349, 2018.

BIANCHI, L.; FOGLIO, K.; PAGANI, M.; VITACCA, M.; ROSSI, A.; AMBROSINO, N. **Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia.** The European respiratory journal. v. 11, n. 2, p. 422-427, Feb. 1998.

BIANCHI L.; FOGLIO K.; PORTA R.; BAIARDI R.; VITACCA M.; AMBROSINO N. **Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients.** Respir Med; v. 96, p. 359–367, 2002.

BISSETT, B.; LEDITSCHKE, I. A.; PARATZ, J. D.; BOOTS, R. J.; **Respiratory dysfunction in ventilated patients: can inspiratory muscle training help?** Anaesthesia and intensive care. v. 40, n. 2, p. 236-246, Mar. 2012.

BOLTON, C.; BEVAN-SMITH, E.; BLAKEY, J. D.; CROWE, P.; ELKIN, S. L.; GARROD, R.; GREENING, N. J.; HESLOP, K.; HULL, J. H.; MAN, W.; MORGAN, M. D.; PROUD, D.; ROBERTS, C. M.; SEWELL L.; SINGH, S. J.; WALKER, P. P.; WALMSLEY, S. **British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults.** Thorax. v. 68, suppl. 2, Sept. 2013.

BORDIN, D. F; CARDOSO, D. M; WAGNER, L. E; BECKENKAMP, P. R; SILVA, A. L. G; PAIVA, D. N. **Sternocleidomastoid muscle activation following inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial.** Fisioterapia e Pesquisa [online], v. 27, n. 2, 2020.

BORG, G. A. **Psychophysical bases of perceived exertion.** Medicine & Science in Sports & Exercise. v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.; TOLEDO, A. C.; SAMPAIO, L. M. M.; SILVA, T. P.; KUNIKUSHITA, L. N.; SOUZA, H. C. D; SALVINI, T. F.; COSTA, D. **Adjuncts to Physical Training of Patients With Severe COPD: Oxygen or Noninvasive Ventilation?.** Respiratory care. v. 55, n. 7, p. 885-894, July 2010.

BORGHI-SILVA, A; OLIVEIRA, C. C.; CARRASCOSSA, C.; MAYA, J.; BERTON, D. C.; QUEIROGA Jr, F.; FERREIRA, E. M. V.; ALMEIDA, D. R.; NERY, L. E.; NEDER, J. A. **Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD.** Thorax. v. 63, n. 10, p. 910-915, Oct. 2008.

BORGHI-SILVA, A; SAMPAIO, L. M. M; TOLEDO, A; PINCELLI, M. P; COSTA, D. **Efeitos agudos da aplicação do bipap sobre a tolerância ao exercício físico em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).** Revista Brasileira de Fisioterapia. v. 9, n. 3, p. 273-280, 2005.

BOUTOU, A. K.; ZOUMOT, Z.; NAIR, A.; DAVEY, C.; HANSELL, D. M.; JAMURTAS, A.; POLKEY, M. I.; HOPKINSON, N. S. **The Impact of Homogeneous Versus Heterogeneous Emphysema on Dynamic Hyperinflation in Patients With Severe COPD Assessed for Lung Volume Reduction.** COPD, v. 12, n. 6, p. 598–605, 2015.

CARRASCOSSA, C. R.; OLIVEIRA, C. C.; BORGHI-SILVA, A.; FERREIRA, E. M. V.; MAYA, J.; QUEIROGA Jr, F.; BERTON, D. C.; NERY, L. E.; NEDER, J. A. **Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Respirology. v. 15, n. 8, p. 1185-1191, Nov. 2010.

CHARUSUSIN, N.; GOSSELINK, R.; DECRAMER, M.; DEMEYER, H.; MCCONNELL, A.; SAEY, D.; MALTAIS, F.; DEROM, E.; VERMEERSCH, S.; HEIJDR, Y. F.; VAN HELVOORT, H.; GARMS, L.; SCHNEEBERGER, T.; KENN, K.; GLOECKL, R.; LANGER, D. **Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD.** Thorax, v.73, n. 10, p. 942–950, 2018.

CHARUSUSIN, N; GOSSELINK, R; DECRAMER, M; MCCONELL, A; SAEY, D; MALTAIS, F; DEROM, E; VERMEERSCH, S; HELVOORT, H; HEIJDR, Y; KLAASSEN, M; GLOCKL, R; KENN, K; LANGER, D. **Inspiratory muscle training protocol for patients with chronic obstructive pulmonary disease (IMTCO study): a multicenter randomized controlled Trial.** BMJ Open, v. 5, n. 3, 2013.

CHIAPPA, G. R; ROSEGUINI, B. T; VIEIRA, P. J; ALVES, C. N; TAVARES, A; WINKELMANN, E. R; FERLIN, E. L; STEIN, R; RIBEIRO, J. P. **Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure.** Journal of the American College of Cardiology. v. 51, n. 17, p. 1663–1671, 2008.

CRISAFULLI, E; ALFIERI, V; SILVA, M; AIELLO, M; TZANI, P; MILANESE, G; BERTORELLI, G; SVERZELLATI, N; CHETTA, A. **Relationships between emphysema and airways metrics at High-Resolution Computed Tomography (HRCT) and ventilatory response to exercise in mild to moderate COPD patients.** Respir Med. v. 117, p. 207-214, 2016

CRUTHIRDS, C. L.; VAN DER MEIJ, B. S.; WIERZCHOWSKA-MCNEW, A.; DEUTZ, N.; ENGELEN, M. **Presence or Absence of Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease is Associated With Distinct Phenotypes.** Archivos de bronconeumologia, v. 57, n. 4, p. 264–272, 2021.

DE BACKER, L; VOS, W; DIERIKS, B; DAEMS, D; VERHULST, S; VINCHURKAR, S; IDES, K; DE BACKER, J; GERMONPRE, P; DE BACKER, W. **The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. v. 6, n. 1, p. 615-24, 2011.

DE SOUZA, Y.; SUZANA, M. E.; MEDEIROS, S; MACEDO, J; DA COSTA, C. H. **Respiratory muscle weakness and its association with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** The clinical respiratory journal, v. 16, n. 2, p. 162–166, 2022.

DENNIS, C. J.; MENADUE, C.; SCHNEEBERGER, T.; LEITL, D.; SCHOENHEIT-KENN, U.; HARMER, A. R.; BARNES, D. J.; KOCZULLA, A. R.; KENN, K.; ALISON, J. A. **Perceptions of Noninvasive Ventilation During Exercise in Noninvasive Ventilation-Naïve Patients With COPD.** Respiratory care, v. 67, n. 5, p. 543–552, 2022.

DENNIS, C. J; MENADUE, C; SCHNEEBERGER, T; LEITL, D; SCHOENHEIT-KENN, U; HOYOS, C. M; HARMER, A. R; BARNES, D. J; KOCZULLA, A. R; KENN, K; ALISON, J. A. **Bilevel Noninvasive Ventilation During Exercise Reduces Dynamic Hyperinflation and Improves Cycle Endurance Time in Severe to Very Severe COPD.** Chest, v. 160, n. 6, p. 2066–2079, 2021.

DEGANI-COSTA, L. H.; O'DONNELL, D. E.; WEBB, K.; ARANDA, L. C.; CARLSTRON, J. P.; CESAR, T.; PLACHI, F.; BERTON, D. C.; NEDER, J. A.; NERY, L. E. **A Simplified Approach to Select Exercise Endurance Intensity for Interventional Studies in COPD.** COPD, v. 15, n. 2, p. 139–147, 2018.

DIAS, M. de S.; LICURCI, M. das G. B.; NOGUEIRA, D. V.; FAGUNDES, A. de A. **Relationship between pulmonary function, maximum inspiratory pressure, oxygen saturation and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary.** Research, Society and Development, v. 11, n. 5, p. e57311528574, 2022.

DÍAZ, O; BÉGIN, P; TORREALBA, B; JOVER, E; LISBOA, C. **Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD.** The European respiratory journal. v. 20, n. 6, p. 1490–1498, 2002.

DOLMAGE, T. E.; GOLDSTEIN, R. S. **Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD.** Chest. v. 111, n. 4, p. 948-954, apr, 1997.

DOURADO, Z. D. **Exercício físico aplicado à reabilitação pulmonar. Princípios fisiológicos, prescrição e avaliação dos resultados.** Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

DREHER, M.; KENN, K.; WINDISCH, W. **Nichtinvasive Beatmung und körperliche Belastung bei Patienten mit COPD [Non-invasive ventilation and physical exercise in patients with COPD].** *Pneumologie* v. 62, n. 3, p. 162–168, 2008

DUIVERMAN, M. L., VAN EYKERN, L. A., VENNIK, P. W., KOËTER, G. H., MAARSINGH, E. J., & WIJKSTRA, P. J. **Reproducibility and responsiveness of a noninvasive EMG technique of the respiratory muscles in COPD patients and in healthy subjects.** *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. v. 95, n. 5, p. 1723-1729, 2004.

ELBEHAIRY, A. F.; O'DONNELL, C. D.; ABD ELHAMEED, A; VINCENT, S. G.; MILNE, K. M.; JAMES, M. D.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; CANADIAN RESPIRATORY RESEARCH NETWORK. **Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease.** *J Appl Physiol (1985)*. v. 127, n. 4, p. 1107-1116, 2019

FERNANDES, L; FERNANDES, Y; MESQUITA, A. M. **Quantitative computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease.** *Lung India: official organ of Indian Chest Society*, v. 33, n. 6, n. 646–652, 2016.

FRAZÃO, M; SILVA, P. E; FRAZÃO, W; DA SILVA, V; CORREIA, M; NETO, M. G. **Dynamic Hyperinflation Impairs Cardiac Performance During Exercise in COPD.** *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, v. 39, n. 3, p. 187–192, 2019.

FREITAS, C. G.; PEREIRA, C. A. C.; VIEGAS, C. A. A. **Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease.** *Jornal brasileiro de pneumologia*. v. 33, n. 4, p. 389-396, July/Aug. 2007.

GAGNON, P; GUENETTE, J. A; LANGER, D; LAVIOLETTE, L; MAINGUY, V; MALTAIS, F; RIBEIRO, F; SAEY, D. **Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease.** *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. v. 9, p. 187–201, 2014.

GARDENGHI, G.; SANTOS, M. N.; GALANO, S.; GIACHINI, F. F. **Reabilitação pulmonar na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** *Revista Integração*, v. 15, n. 58, p. 263-269, jul/ago/set. 2009.

GARROD R.; MARSHALL J.; BARLEY E.; JONES PW. **Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation.** *European Respiratory Journal*. v. 27, n. 4, p. 788-794, 2006.

GARVEY, C.; BAYLES, M. P.; HAMM, L. F.; HILL, K.; HOLLAND, A.; LIMBERG, T. M.; SPRUIT, M. A. **Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION.** *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. v. 36, n. 2, p. 75–83. 2016.

GEA, J.; AGUSTÍ, A.; ROCA, J.; **Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD.** *Journal of applied physiology.* v. 114, n. 9, p. 1222-1234, May 2013.

GEA, J.; CASADEVALL, C.; PASCUAL, S.; OROZCO-LEVI, M.; BARREIRO, E. **Expert review of respiratory medicine.** v. 6, n. 1, p. 75-90, Feb. 2012.

GEVENOIS, P. A.; VUYST, M.; SCILLIA, L.; CHAMINADE, V.; MAERTELAER, J.; ZANEN, J. C. **Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration.** *Radiology,* v. 199, n. 3, 1996.

GLOECKL, R; ANDRIANOPOULOS, V; STEGEMANN, A; OVERSOHL, J; SCHNEEBERGER, T; SCHOENHEIT-KENN, U; HITZL, W; DREHER, M; KOCZULLA, A. R; KENN, K. **High-pressure non-invasive ventilation during exercise in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A randomized, controlled, cross-over trial.** *Respirology,* v. 24, n. 3, p. 254–261, 2019.

GOELZER, L. S.; MEDEIROS, S. G.; GIACOMINI, A. C.; MUSTAFA, R. C.; MÜLLER, P. **Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography.** *International journal of cardiology,* v. 203, p. 888–890, 2016.
GOLD Report (2022). **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Available at: <http://goldcopd.org/> (Accessed March 01, 2022).

GOMES, E. B; PEREIRA, H. C. P. **Interpretação de gasometria arterial.** *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde* v. 33, n. 1, p. 203-218, 2021.

GOSSELINK, R; DE VOS, J; HEUVEL, S. P; SEGERS, J; DECRAMER, M; KWAKKEL, G. **Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?** *European respiratory journal.* v. 37, n. 2, p. 416-425, May 2011.

GUENETTE, J. A; WEBB, K. A; O'DONNELL, D. E. **Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD?** *The European respiratory journal,* v. 40, n. 2, p. 322–329, 2012.

GUENETTE, J. A; CHIN, R. C; CORY, J. M; WEBB, K. A; O'DONNELL, D. E. **Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation.** *Pulmonary medicine,* 2013.

GRABHOFF, J., PETERSEN, E., FARQUHARSON, F., KUSTERMANN, M., KABITZ, H. J., ROSTALSKI, P., & WALTERSPACHER, S. **Surface EMG-based quantification of inspiratory effort: a quantitative comparison with P_{es}.** *Crit Care.* v. 25, n. 441, 2021.

HANNINK, J. D.; VAN HEES, H. W.; DEKHUIJZEN, P. N.; VAN HELVOORT, H. A.; HEIJDR, Y. F. **Non-invasive ventilation abolishes the IL-6 response to exercise in muscle-wasted COPD patients: a pilot study.** *Scandinavian journal of medicine & science in sports,* v. 24, n. 1, p. 136–143, 2014.

HARMS, C. A.; WETTER, T. J.; CROIX, C. M. S. T.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. **Effects of respiratory muscle work on exercise performance.** Journal of applied physiology. v. 89, n. 1, p. 131-138, July 2000.

HERNANDEZ, P.; MALTAIS, F.; GURSAHANEY, A.; LEBLANC, P.; GOTTFRIED, S. B. **Proportional assist ventilation may improve exercise performance in severe chronic obstructive pulmonary disease.** Journal of cardiopulmonary rehabilitation. v. 12, n. 3, p. 135-142, May/June 2001.

HILL, K.; JENKINS, S. C.; PHILIPPE, D. L.; CECINS, N.; SHEPHERD, K. L.; GREEN, D. J.; HILLMAN, D. R.; EASTWOOD, P. R.; **High-intensity inspiratory muscle training in COPD.** The European respiratory journal. v. 27, n. 6, p. 1169-1128, June 2006.

HSIA, D., CASABURI, R., PRADHAN, A., TORRES, E., & PORZASZ, J. **Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD.** The European respiratory journal. v. 34, n. 3, p. 605 – 615, 2009.

IRION, K. L; MARCHIORI, E; HOCHHEGGER, B; PORTO, N; MOREIRA, J; ANSELMINI, C. E; HOLEMANS, J. A; IRION, P. O. **CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease.** AJR Am J Roentgenol. v. 192, n. 1, 2009.

JAMES, M. D.; PHILLIPS, D. B.; ELBEHAIRY, A. F.; MILNE, K. M.; VINCENT, S. G.; DOMNIK, N. J.; DE TORRES, J. P.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. **Mechanisms of Exertional Dyspnea in Patients with Mild COPD and a Low Resting DL_{co}.** COPD. v. 18, n. 5, p. 501-510, 2021

KAWAMURA, K; LIDA, S; KOBAYASHI, M; SETAKA, Y; TOMITA, K. **Features of electromyography threshold of the respiratory muscles during incremental exercise test.** Respiratory Physiology & Neurobiology, v. 295, 2022.

KOCH, R. **Efeitos aditivos da ventilação não invasiva ao treinamento muscular inspiratório sobre a tolerância ao exercício na DPOC: Ensaio clínico cego, randomizado e controlado.** Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2016.

KOCH, R.; AUGUSTO, T.; RAMOS, A. G.; MÜLLER, P. T. **Inspiratory Muscle Training Potentiates the Beneficial Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in COPD: A Proof-of-Concept Randomized and Controlled Trial.** COPD, v. 17, n. 4, p. 384–391, 2020.

KOCH, R.; RAPELLO, G.; DE TARSO MÜLLER, P. **Is Inspiratory Muscle Weakness a Determinant of Endurance Exercise Tolerance During NIV-Supported Exercise in Patients With COPD?** Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. v. 38, n. 6, p. E9–E11, 2018.

LABELLE, P.; BERGER, M.; COURT-FORTUNE, I.; FEASSON, L.; VERGES, S.; COSTES, F. **Quadriceps Endurance Increases Following Cycling Exercise With Non-Invasive Ventilation In Moderate-To-Severe COPD Patients. A Non-Randomized Controlled Study.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. v. 5, n. 14, p. 2461-2468, 2019.

LAHAJE, A. J. M. C.; WILLEMS, L. M.; HEES, H. W. H. V.; DEKHUIJZEN, P. N. R.; HELVOORT, A. C. V.; HEIJDR, Y. F. **Diagnostic accuracy of metronome-paced tachypnea to detect dynamic hyperinflation.** *Clinical Physiology and Functional Imaging*, v. 33, n. 1, p. 62-69, 2013.

LIN, L.; GUAN, L.; WU, W.; CHEN, R. **Correlation of surface respiratory electromyography with esophageal diaphragm electromyography.** *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 258, n. 1, p. 45-52, 2019.

LÓPEZ-CAMPOS JL, TAN W, SORIANO JB. **Global burden of COPD.** *Respirology*, v. 21, n. 1, p. 14-23, 2016.

MAIA, E. C.; PINHEIRO, A. N.; SILVA, S. C. S.; BARRETO FILHO, F. S.; NAVARRO, F.; DE OLIVEIRA JUNIOR, M. N. S. **Protocolos clínicos de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC.** *Saúde em revista*, v. 12, n. 32, p. 55-67, set./dez. 2012.

MANNINO, D. M.; BUIST, S. A. **Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends.** *Lancet*, v. 370, n. 9589, p. 765-773, Sept. 2007.

MADOR, M. J.; BOZKANAT, R.; KUFEL, T. J. **Quadriceps Fatigue After Cycle Exercise in Patients With COPD Compared With Healthy Control Subjects.** *Chest*, v. 123, n. 4, p. 1104-1111, Apr. 2003.

MAGALHÃES, P. A. F.; CAMILLO, C. A.; LANGER, D.; ANDRADE, L. B.; DUARTE, M. D. C. M. B.; GOSSELINK, R. **Weaning failure and respiratory muscle function: What has been done and what can be improved?** *Respir. Med.* v. 142, p. 54 – 61, 2018.

MAKITA, H.; NASUHARA, Y.; NAGAI, K.; ITO, Y.; HASEGAWA, M.; BETSUYAKU, T.; ONODERA, Y.; HIZAWA, N.; NISHIMURA, M.; HOKKAIDO COPD COHORT STUDY GROUP. **Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax*, v. 62, n. 11, p. 932–937, 2007.

MARRARA, K. T.; DI LORENZO, V. A. P.; JAENISCH, R. B.; CABIDDU, R.; DE OLIVEIRA SATO, T.; MENDES, R. G.; OLIVEIRA, C. R.; COSTA, D.; BORGHI-SILVA, A. **Noninvasive Ventilation as an Important Adjunct to an Exercise Training Program in Subjects With Moderate to Severe COPD.** *Respir Care*, v. 63, n. 11, p. 1388 – 1398, 2018.

MCCONNELL, A. K.; ROMER, L. M. **Dyspnoea in Health and Obstructive Pulmonary Disease.** *Sports medicine*, v. 34, n. 2, p. 117-132, Feb. 2004.

MENADUE, C.; PIPER, A. J.; VAN 'T HUL, A. J.; WONG, K. K. **Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease.** *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 5, 2014.

MENEZES, A. M. B.; PEREZ-PADILLA, R.; JARDIM, J. R. B.; MUIÑO, A.; LOPEZ, M. V.; VALDIVIA, G.; OCA, M. M.; TALAMO, C.; HALLAL, P.; VCTORA, C. G. **Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study.** Lancet. v.366 n. p. 1875-1881, Nov. 2006.

MENEZES, A. M.; JARDIM, J. R.; PÉREZ-PADILLA, R.; CAMELIER, A.; ROSA, F.; NASCIMENTO, O.; HALLAL, P. C. **Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil.** Cad Saúde Publica. v. 21, n. 5, p. 1565-1573, 2005.

MINIATI, M.; CATAPANO, G. A.; MONTI, S.; MANNUCCI, F.; BOTTAI, M. **Effects of emphysema on oxygen uptake during maximal exercise in COPD.** Internal and emergency medicine, v. 8, n. 1, p. 41–47, 2013.

MOCELIN, H.; BUENO, G.; IRION, K.; MARCHIORI, E.; SARRIA, E.; WATTE, G.; HOCHHEGGER. **CT densitovolumetry in children with obliterative bronchiolitis: correlation with clinical scores and pulmonary function test results.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 39, n. 6, p. 701-710, 2013.

MOREIRA, G. L.; MANZANO, B. M.; GAZZOTI, M. R.; NASCIMENTO, O. A.; PEREZ-PADILHA, R.; MENEZES, A. M. B.; JARDIM, J. R. **PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. v. 40, n. 01, 2014.

MÜLLER, P. T.; CHRISTOFOLETTI, G.; KOCH, R.; ZARDETTI NOGUEIRA, J. H.; PATUSCO, L.; CHIAPPA, G. R. **CPAP and EPAP elicit similar lung deflation in a non-equivalent mode in GOLD 3-4 COPD patients.** The clinical respiratory journal, v. 12, n. 4, p. 1598–1606, 2018.

MULLER, P. T.; UTIDA, K.; AUGUSTO, T.; SPREAFICO, M.; MUSTAFA, R. C.; XAVIER, A. W.; SARAIVA, E. F. **Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD.** Respiratory medicine, v. 145, p. 101–109, 2018.

MULLER, P. T. G.; VIEGAS, C. A. A.; PATUSCO, L. A. P. **Força muscular como determinante da eficiência do consumo de oxigênio e da máxima resposta metabólica ao exercício em pacientes com DPOC leve/moderada.** Jornal Brasileiro de pneumologia. v. 38, n. 5, p. 541 - 549, out. 2012.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. **Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressure and voluntary ventilation.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 32, n. 6, p. 719-727, June. 1999.

NICI, L.; DONNER, C.; WOUTERS, E.; ZUWALLACK, R.; AMBROSINO, N.; BOURBEAU, J. **American Thoracic Society, European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. v. 173, n. 12, p. 1390-1413, 2006.

O'DONNELL, D. E.; REVILL, S. M.; WEBB, K. A. **Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. v. 164, n. 5, p. 770-777, Sept., 2001.

OLIVEIRA, C. C.; CARRASCOSA, C. R.; BORGHI-SILVA, A.; BERTON, D. C.; QUEIROGA, F.; JR, FERREIRA, E. M.; NERY, L. E.; NEDER, J. A. **Influence of respiratory pressure support on hemodynamics and exercise tolerance in patients with COPD**. European journal of applied physiology. v.109, n. 4, p. 681–689, 2010.

OLIVEIRA, M. F.; ZELT, J. T. J.; JONES, J. H.; HIRAI, D. M.; O'DONNELL, D. E.; VERGES, S.; NEDER, J. A.; **Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF?** Frontiers in physiology. v. 5, p. 1-8, Jan. 2015.

PALANGE, P.; CRIMI, E.; PELLEGRINO, R.; BRUSASCO, V. **Supplemental oxygen and heliox: 'new' tools for exercise training in chronic obstructive pulmonary disease**. Current opinion in pulmonary medicine, v. 11, n. 2, p. 145–148. 2005.

PAMPLONA, P.; MORAIS, R. **Treino de exercício na doença pulmonar crônica**. Revista portuguesa de pneumologia. v. 13, n. 1, p. 100-128, jan/fev 2007.

PARREIRA, V. F.; FRANÇA, D. C.; ZAMPA, C. C.; FONSECA, M. M.; TOMICH, G. M.; BRITTO, R. R. **Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis**. Brazilian Journal of Physical Therapy, v. 11, n. 5, p. 361-368, Sept./Oct. 2007.

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A.; **Diretrizes para testes de função pulmonar**. Jornal Brasileiro de Pneumologia. v. 28, supl. 3, 2002.

PEREZ, T.; DESLÉE, G.; BURGEL, P. R.; CAILLAUD, D.; LE ROUZIC, O.; ZYSMAN, M.; ESCAMILLA, R.; JEBRAK, G.; CHANEZ, P.; COURT-FORTUNE, I.; BRINCHAULT-RABIN, G.; NESME-MEYER, P.; PAILLASSEUR, J. L.; ROCHE, N.; INITIATIVES BPCO SCIENTIFIC COMMITTEE. **Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities**. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, v. 14, p. 1399–1410, 2019.

PIRES DI LORENZO, V. A.; SILVA, A. B.; SAMPAIO, L. M. M.; JAMARNI, M.; OISHI, J.; COSTA, D. **Efeitos do treinamento físico e muscular respiratório em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (dpoC) grave submetidos a BiPAP**. Revista Brasileira de Fisioterapia, v. 7, n. 1, p. 69-76, jan./abr. 2003.

PUENTE-MAESTU, L.; PALANGE, P.; CASABURI, R.; LAVENZIANA, P.; MALTAIS, F.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; ONORATI, P.; PORZASZ, J.; RABINOVICH, R.; ROSSITER, H. B.; SINGH, S.; TROOSTERS, T.; WARD, S. **Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement**. The European respiratory journal. v. 47, n. 2, p. 429-460, Feb. 2016.

PUENTE-MAESTU, L.; VILLAR, F.; MIGUEL, J.; STRINGER, W. W.; SANZ, P.; SANZ, M. L.; PEDRO, J. G.; MARTÍNEZ-ABAD, Y. **Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD.** The European respiratory journal. v. 34, n. 2, p. 340-345, Aug. 2009.

RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A.; BAMES, P. J.; BUIST, S. A.; CALVERLEY, P.; FUKUCHI, Y.; JENKINS, C.; ROISIN, R. R.; WEEL, C.; ZIELINSKI, J. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 176, n. 6, p. 532-555, Sept. 2007.

RANIERI, V. M.; GIULIANI, R.; MASCIA, L.; GRASSO, S.; PETRUZZELLI, V.; BRUNO, F.; FIORE, T.; BRIENZA, A. **Chest wall and lung contribution to the elastic properties of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** The European respiratory journal. v. 9, n. 6, p. 1232–1239, 1996.

RAMIREZ-SARMIENTO, A.; OROZCO-LEVI, M.; GUELL, R.; BARREIRO, E.; HERNANDEZ, N.; MOTA, S.; SANGENIS, M.; BROQUETA, J. M.; CASAN, P.; GEA, J. **Inspiratory Muscle Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Structural Adaptation and Physiologic Outcomes.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. v. 166, p. 1491-1497, July 2002.

RATNOVSKY, A.; ELAD, D. **Anatomical model of the human trunk for analysis of respiratory muscles mechanics.** Respiratory physiology & neurobiology, v, 148, n. 3, p. 245–262, 2005.

RIBEIRO, K. P.; TOLEDO, A.; WHITAKER, D. B.; REYES, L. C. V.; COSTA, D. **Treinamento Muscular Inspiratório na reabilitação de pacientes com DPOC.** Saúde em revista. v. 9, n. 22, p. 39-46, 2007.

RINALDO, R. F.; MONDONI, M.; COMANDINI, S.; LOMBARDO, P.; VIGO, B.; TERRANEO, S.; SANTUS, P.; CARUGO, S.; CENTANNI, S.; DI MARCO, F. **The role of phenotype on ventilation and exercise capacity in patients affected by COPD: a retrospective study.** Multidiscip Respir Med. v. 15, n. 1, p. 476-482, 2020.

ROCHA, A.; ARBEX, F.; SPERANDIO, P.; MANCUSO, F.; MARILLIER, M.; BERNARD, A.; ALENCAR, M.; O'DONNELL, D.; NEDER, J. **Exercise intolerance in comorbid COPD-heart failure: the role of impaired aerobic function.** European Respiratory Journal. v. 53, 2019.

RODRIGUES BELO, L.; SALES, M. G. W.; MENEZES, C. D. C.; LINS, O. G.; **Valores referenciais da eletromiografia de músculos envolvidos na deglutição: uma revisão sistemática.** Revista CEFAC, v. 14, n. 1, p. 156-163, 2012.

RODRIGUES SOUSA, S.; NUNES CALDEIRA, J.; RODRIGUES, C. **COPD phenotypes by computed tomography and ventilatory response to exercise.** Pulmonology.v. 1, 2022.

RONDELLI, R. R.; DAL CORSO, S.; SIMÕES, A.; MALAGUTI, C. **Métodos de avaliação da fadigabilidade muscular periférica e seus determinantes energético-metabólicos na DPOC**. *Jornal brasileiro de pneumologia*. v. 35, n. 11, p. 1125-1135, nov. 2009.

RUGBJERG, M.; LEPSEN, U. W. JØRGENSEN, K. J.; LANGE, P. **Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses**. *International journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. v. 17, n. 10, p. 791-801, Apr. 2015.

RUVUNA, L.; SOOD, A. **Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. *Clinics in chest medicine*, v. 41, n. 3, p. 315–327, 2020.

SANDS, S. A; EDWARDS, B. A; TERRILL, P. I; BUTLER, J. P; OWENS, R. L; TARANTO-MONTEMURRO, L; AZARBARZIN, A; MARQUES, M; HESS, L. B; SMALES, E. T; DE MELO, C. M; WHITE, D. P; MALHOTRA, A; WELLMAN, A. **Identifying obstructive sleep apnoea patients responsive to supplemental oxygen therapy**. *The European respiratory journal*, v. 52, n. 3, 2018.
SCHROEDER, J. D; MCKENZIE, A. S; ZACH, J. A; WILSON, C. G; CURRAN-EVERETT, D; STINSON, D. S; NEWELL, J. D; LYNCH, D. A. **Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease**. *AJR. American journal of roentgenology*. v. 201, n. 3, 2013.

SHEEL, A. W; DERCHAK, P. A; MORGAN, B. J; PEGELOW, D. F; JACQUES, A. J; DEMPSEY, J. A. **Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans**. *The Journal of physiology*. v. 537, n. 1, p. 277–289, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC**. *J Bras Pneumol*. v. 30, suppl 5, 2004.

SOUZA RB. **Pressões respiratórias estáticas máximas**. *J Pneumol*. v. 28, supl. 3, p. 155-65, 2002.

SPRUIT, M. A.; AUGUSTIN, I. M.; VANFLETEREN, L. E.; JANSSEN, D. J.; GAFFRON, S.; PENNING, H. J.; SMEENK, F.; PIETERS, W.; VAN DEN BERGH, J. J.; MICHELS, A. J.; GROENEN, M. T.; RUTTEN, E. P.; WOUTERS, E. F.; FRANSSEN, F. M.; CIRO REHABILITATION NETWORK. **Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling**. *The European respiratory journal*, v. 46, n. 6, p. 1625–1635, 2015.

SPRUIT, M. A.; SINGH, S. J.; GARVEY, C.; ZUWALLACK, R.; NICI, L.; ROCHESTER, C.; HILL, K.; HOLLAND, A. E.; LAREAU, S. C.; MAN, W. D.; PITTA, F.; SEWELL, L.; RASKIN, J.; BOURBEAU, J.; CROUCH, R.; FRANSSEN, F. M.; CASABURI, R.; VERCOULEN, J. H.; VOGIATZIS, I.; GOSSELINK, R.; CLINI, E. M.; EFFING, T. W.; MALTAIS, F.; PALEN, J.; TROOSTERS, T.; JANSSEN, D. J.; COLLINS, E.; AYMERICH, J. G.; BROOKS, D.; FAHY, B. F.; PUHAN, M. A.; GARROD, R.; SCHOLS, A. M.; CARLIN, B.; BENZO, R.; MEEK, P.; MORGAN, M.;

RIES, A. L.; GOLDSTEIN, R. S.; DONNER, C. F.; **An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. v. 188, n. 8, p. 13-64, Oct. 2013.

TOLEDO, A.; BORGHI-SILVA, A.; SAMPAIO, L. M. M.; RIBEIRO, K. P.; BALDISSERA, V.; COSTA, D.; **The impact of non-invasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** Clinics, v. 62, n. 2, p. 113-120, Apr. 2007.

UEJIMA, I.; MATSUOKA, S.; YAMASHIRO, T.; YAGIHASHI, K.; KURIHARA, Y.; NAKAJAMA, Y.; **Quantitative computed tomographic measurement of a cross-sectional area of a small pulmonary vessel in nonsmokers without airflow limitation.** Japanese Journal of Radiology, v. 29, n. 18, p. 251-255, 2011.

VAN LEUTEREN, R. W., HUTTEN, G. J., DE WAAL, C. G., DIXON, P., VAN KAAM, A. H., & DE JONGH, F. H. **Processing transcutaneous electromyography measurements of respiratory muscles, a review of analysis techniques.** Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, v. 48, p. 176-186, 2019.

VAN'T HUL, A.; GOSSELINK, R.; HOLLANDER, P.; POSTMUS, P.; KWAKKEL, G. **Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD.** The European respiratory journal, v. 23, n. 1, p. 34-40, 2004.

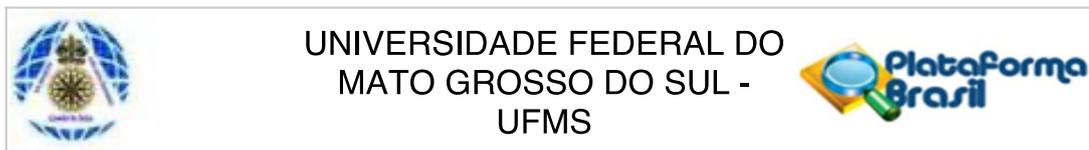
VAN 'T HUL A; GOSSELINK R; HOLLANDER P; POSTMUS P; KWAKKEL G. **Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD.** European Respiratory Journal. v. 27, n. 1, p. 65-72, 2006.

WEHRMEISTER, F. C.; KNORST, M.; JARDIM, J. R.; MACEDO, E. C.; NOAL, R. B.; MARTÍNEZ-MESA, J.; GONZÁLEZ, D. A.; DUMITH, S. C.; MAIA, M. F.; HALLAL, P. C.; MENEZES, A. M. B. **Programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 37, n. 4, p. 544-555, jul./ago. 2011.

WU W; GUAN L; LI X; LIN L; GUO B; YANG Y; LIANG Z; WANG F; ZHOU L; CHEN R. **Correlation and compatibility between surface respiratory electromyography and transesophageal diaphragmatic electromyography measurements during treadmill exercise in stable patients with COPD.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. v. 6, n. 12, p. 3273-3280, 2017

WUYTACK, F.; DEVANE, D.; STOVOLD, E.; MCDONNELL, M.; CASEY, M.; MCDONNELL, T.J.; GILLESPIE, P.; RAYMAKERS, A.; LACASSE, Y.; MCCARTHY, B. **Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis.** Respirology, v. 23, p. 272- 283, 2017

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Treinamento físico na doença pulmonar com suporte ventilatório

Pesquisador: RODRIGO KOCH

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11918519.7.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.354.898

Apresentação do Projeto:

Diferenças clínico-fisiológicas e de imagem na resposta ao suporte ventilatório não invasivo durante o exercício em pacientes com DPOC

Resumo:

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é a maior causa de morbi-mortalidade em todo o mundo, sendo causadora de grande incapacidade entre seus portadores em virtude da crescente incapacidade física relacionada a sensação de dispnéia que leva a um descondicionamento físico e limitação nas atividades de vida diária. Recentes estudos têm demonstrado que o uso da ventilação não invasiva pode ser um adjunto ao exercício físico com o objetivo de aumentar a tolerância ao exercício e permitir maiores intensidades de treino. No entanto não há consenso sobre o perfil de pacientes que apresenta resposta a essa terapêutica. Em vista disso esse estudo tem por objetivo determinar as diferenças clínico-fisiológicas e de imagem na resposta ao suporte ventilatório não invasivo durante o exercício em cicloergômetro em pacientes com DPOC. Participarão do estudo 50 pacientes que serão submetidos a avaliação da função pulmonar respiratória e exames de imagem como tomografia e ecocardiograma com o objetivo de identificar fatores em comum entre aqueles que apresentarem resposta terapêutica adequada ao uso da VNI durante o exercício.

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.354.898

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Determinar as diferenças clínico-fisiológicas e de imagem na resposta ao suporte ventilatório não invasivo durante o exercício em cicloergômetro em pacientes com DPOC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a capacidade de exercício associado a ventilação não invasiva em pacientes DPOC;
- Investigar a existência de melhora na performance no exercício associado ao uso da ventilação não invasiva modo com dois níveis de pressão.
- Caracterizar possíveis diferenças clínico-fisiológicas entre os pacientes que respondem à ventilação não invasiva e aqueles que não respondem a essa terapia;
- Avaliar as diferenças na tomografia computadorizada de tórax, ecocardiograma transtorácico e eletromiografia de superfície entre os dois grupos de pacientes citados acima.
- Analisar variáveis clínico-fisiológicas e de imagem buscando prever o desfecho de resposta clinicamente significativa à ventilação não invasiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos:

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforços e da coleta sanguínea, como dor, edema e hematomas (inchaço no local da coleta). Durante os testes de exercícios poderão ocorrer crises de broncoespasmo (chiado) com falta de ar, taquicardia (aceleração do pulso), elevação extrema da pressão arterial ou alterações do ritmo cardíaco que serão detectados pelo eletrocardiograma e exame clínico. Qualquer alteração que o médico julgue de risco levará à interrupção imediata dos testes, e, sendo necessário, serão aplicados medicamentos como inalação, medicamentos para normalizar o ritmo cardíaco por via venosa para o tratamento de eventual complicação, mas estes eventos são extremamente raros na nossa

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.354.898

experiência. Poderá ocorrer, em casos extremos, até mesmo parada cardíaca, sendo este evento muito difícil de ocorrer. No caso de uma complicação mais grave, o setor dispõe de todos os recursos de tratamento (com todos os recursos de reanimação, como mesa de reanimação, desfibrilador, medicamentos para seu pulmão e coração), além de equipe altamente qualificada. Em caso de necessitar de internação, numa eventualidade de emergência, o atendimento será no Hospital Universitário que dispõe de pronto socorro a menos de 200 metros, com maqueiros para transporte e remoção adequados e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o Hospital Universitário.

Benefícios:

A possibilidade de realizar um teste para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias, se seu pulmão reage bem ou mal durante o esforço e um exame de imagem completo para avaliação do tecido pulmonar. Além disso, poderá conhecer sua capacidade de exercício em bicicleta, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. Você será notificado dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante ao tema proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Mediante análise do recurso apresentado em resposta as solicitações anteriormente sugeridas, o pesquisador cuidadosamente readequou os documentos oriundos do projeto de pesquisa em questão.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	06/05/2019 11:35:29		Aceito
Recurso Anexado	Recurso.pdf	06/05/2019	RODRIGO KOCH	Aceito

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.354.898

pelo Pesquisador	Recurso.pdf	11:35:24	RODRIGO KOCH	Aceito
Outros	TCLE_novo.pdf	06/05/2019 11:32:47	RODRIGO KOCH	Aceito
Outros	carta_anuência_nova.pdf	06/05/2019 11:32:40	RODRIGO KOCH	Aceito
Cronograma	Cronograma_novo.pdf	06/05/2019 11:31:26	RODRIGO KOCH	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1318888.pdf	09/04/2019 00:17:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Rodrigo_Koch.doc	09/04/2019 00:17:06	RODRIGO KOCH	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/04/2019 00:16:15	RODRIGO KOCH	Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	09/04/2019 00:14:47	RODRIGO KOCH	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	09/04/2019 00:14:19	RODRIGO KOCH	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	08/04/2019 15:04:48	RODRIGO KOCH	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 29 de Maio de 2019

Assinado por:
Edilson José Zafalon
(Coordenador(a))

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pelos pesquisadores Rodrigo Koch e Paulo de Tarso Guerrero Müller. A finalidade deste estudo é determinar as diferenças clínico-fisiológicas e de imagem na resposta ao suporte ventilatório não invasivo durante o exercício em cicloergômetro em pacientes com DPOC.

O requisito para participar deste estudo é ser portador de DPOC, não poderão participar do estudo pacientes sem capacidade de realizar espirometria (exame do “sopro”), que tenham doença cardíaca, brônquios dilatados, doenças reumáticas, deformidades físicas que impedem exercícios físicos ou outros critérios que não atendam aos critérios do pesquisador. Você precisa estar estável de sua doença por pelo menos 4 semanas, e será convidado a interromper o broncodilatador de longa ação (formoterol) por 12 horas antes dos testes e o anti-colinérgicos (Spiriva, tiotropium) por 24 horas antes dos testes. Normalmente este tempo de suspensão não acarreta problemas, e tão logo acabe o teste, poderá fazer uso dos mesmos. Caso precise usar o medicamento por falta de ar ou outro sintoma, você deverá usá-lo e comunicar o responsável pela pesquisa no telefone abaixo informado.

Você será convidado a participar deste estudo e a realizar 1 entrevista (com perguntas sobre o tempo que você fumou e quantidade diária de cigarros, além das medicações que você faz uso e questionário de qualidade de vida). Além da entrevista serão realizados 8 exames: (I), uma espirometria, (que os portadores de DPOC já estão habituados a fazer de rotina), (II) um teste de exercício em bicicleta até o limite de suas possibilidades (o exercício pode ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente você deverá ir até o máximo que puder), (III) um exame de sangue que será realizado por profissional habilitado, (IV) teste de difusão do monóxido de carbono, (V) mensuração da força muscular inspiratória, avaliação da força dos músculos responsáveis pela inspiração, (VI) oscilometria de impulso para avaliar a resistência das vias aéreas, (VII) uma tomografia de tórax para avaliar o tecido pulmonar e (VIII) e um exame para avaliar o coração, chamado de ecocardiograma.

Após a realização desses exames, você realizará 2 testes na bicicleta em dias consecutivos, sendo cada teste com uma máscara diferente para melhorar a sua condição pulmonar e durante os testes será realizada a avaliação da força dos músculos respiratórios.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforços e da coleta sanguínea, como dor, edema e hematomas (inchaço no local da coleta). Durante os testes de exercícios poderão ocorrer crises de broncoespasmo (chiado) com falta de ar, taquicardia (aceleração do pulso), elevação extrema da pressão arterial ou alterações do ritmo cardíaco que serão detectados pelo eletrocardiograma e exame clínico. Qualquer alteração que o médico julgue de risco levará à interrupção imediata dos testes, e, sendo necessário, serão aplicados medicamentos como inalação, medicamentos para normalizar o ritmo cardíaco por via venosa para o tratamento de eventual complicação. Poderá ocorrer em casos extremos até mesmo parada cardíaca, sendo este evento muito difícil de ocorrer.

No caso de uma complicação mais grave, o setor dispõe de todos os recursos de tratamento (com todos os recursos de reanimação, como mesa de reanimação, desfibrilador, medicamentos para seu pulmão e coração), além de equipe altamente qualificada. Em caso de necessitar de internação, numa eventualidade de emergência, o atendimento será no Hospital Universitário que dispõe de pronto socorro a menos de 200 metros, com maqueiros para transporte e remoção adequados e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o Hospital Universitário.

Entre os benefícios de participar deste estudo, estão a possibilidade de realizar um teste para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias, se seu pulmão reage bem ou mal durante o esforço e um exame de imagem completo para avaliação do tecido pulmonar. Além disso, poderá conhecer sua capacidade de exercício em bicicleta, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. Você será notificado dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame.

Os dados coletados serão registrados em planilha sendo sigilosos e somente os pesquisadores poderão acessar seus resultados, sendo seu nome e identidade mantidos em sigilo. Os dados serão guardados por 5 anos e após incinerados. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) da equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Você será comunicado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa.

Assinaturas

Voluntário

_____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

Você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo. Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Rodrigo Koch/fisioterapeuta, telefone celular 067-98133-5115 ou Paulo de Tarso Guerrero Müller /médico, telefone celular 067-99291-0441. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (067) 33457187. Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito, mesmo se for excluído por não alcançar alguma meta do estudo, ou seja, você tem garantida a continuidade do seu tratamento. Se você desistir do estudo você receberá orientações sobre onde tratar sua doença e possíveis medicamentos para a mesma além daqueles que você já usa. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Essa pesquisa não terá nenhum custo ou remuneração/gratificação pela sua participação.

Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Esse termo apresenta-se de acordo com a resolução 466/2012 que estabelece as bases éticas para pesquisas e testes com seres humanos.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinaturas

Voluntário

_____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

Avaliação Clínica

Dados de Identificação

Nome : _____ Idade: _____

Data de Nascimento: _____

Telefone para contato: _____

Peso: _____ **IMC:** _____

Tempo de Tabagismo: _____ **Fim** _____

Quantidade de maços/dia: _____ **Tipo:** _____

Data do diagnóstico da DPOC: _____

Outras doenças: _____

Medicamentos: _____

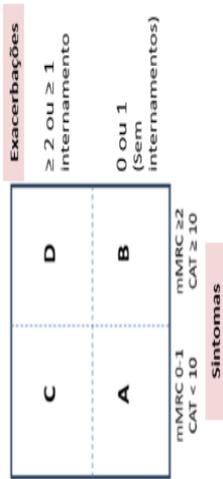
Exame Físico: _____

mMRC

- () 0 → Tenho falta de ar quando realizo exercício intenso
- () 1 → Tenho falta de ar quando apresso meu passo ou subo escadas
- () 2 → Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
- () 3 → Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100 m, ou poucos minutos de caminhada no plano
- () 4 → Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

	1	2	3	4	5	Estou sempre a tossir
Nunca tenho tosse	1	2	3	4	5	
Não tenho catarro no peito	1	2	3	4	5	Meu peito está cheio de catarro
Não sinto nenhum aperto no peito	1	2	3	4	5	Sinto um grande aperto no peito
Não sinto falta de ar ao subir uma ladeira ou um lance de escadas	1	2	3	4	5	Quando subo uma ladeira ou um lance de escadas sinto bastante falta de ar
Não sinto nenhuma limitação em minhas atividades em casa	1	2	3	4	5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	1	2	3	4	5	Não me sinto nada confiante para sair de casa por causa da minha doença pulmonar
Durmo profundamente	1	2	3	4	5	Não durmo profundamente devido a minha doença pulmonar
Tenho muita energia	1	2	3	4	5	Não tenho nenhuma energia

	FEV 1 (% previsto após BD)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30



≥ 2 ou ≥ 1 internamento

0 ou 1 (sem internamentos)

Dados Identificação

Nome: _____
 DN: _____ Idade: _____
 Peso: _____ Altura: _____
Gasometria. pH: _____ pO₂: _____ pCO₂ _____
 HCO₃: _____ SO₂: _____
Hemograma: Hb: _____ Ht: _____
 Altura Banco: _____ Randomização: _____

Familiarização
 Escala de Borg ()
 C.I ()
 Bicicleta ()
 VNI ()

Espirometria (/ /)
 PréBD: VEF1 _____ CVF _____
 VEF1/CVF _____
 PósBD: VEF1 _____ CVF _____
 VEF1/CVF _____
Difusão (/ /)
 DLCO: _____ DLCOaj _____
 DLCO%previsto _____

Manovacuometria (/ /)
 P_{imax} pré _____ / _____ / _____ = _____
Endurance: W: _____ Potência: _____
 Fluxo: _____ Volume Ins _____

Data Tc de Tórax: (. / . / .)

Obs:

Incremental (/ /)
 Carga: _____ VEF _____

	Borg		PA
	Resp	Msls	
Repouso			
2			
4			
6			
8			
10			
12			
14			
16			
18			
Pico			

VO₂peak _____
 Vmax _____ Vslope _____ %pred _____

Inicial Spo2 _____
 FC _____
 FINAL Spo2 _____
 FC _____

TCC VNI (/ /)
 Carga: _____

	Borg		PA
	Resp	Msls	
Repouso			
2			
4			
6			
8			
10			
12			
14			
16			
18			
Pico			

T_{75%} _____ () 3 a 8'
 T_{50-75-90%} _____

Inicial Spo2 _____
 FC _____
 FINAL Spo2 _____
 FC _____

TCC SHAM (/ /)
 Carga: _____

	Borg		PA
	Resp	Msls	
Repouso			
2			
4			
6			
8			
10			
12			
14			
16			
18			
Pico			

T_{75%} _____ () 3 a 8'
 T_{50-75-90%} _____

Inicial Spo2 _____
 FC _____
 FINAL Spo2 _____
 FC _____

APÊNDICE 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS EMGs

Tabela Tempos EMG

Paciente: _____ Data: / /

Randomização: _____. (Par Sham/NIV. -> Impar NIV/SHAM)

Incremental	SHAM	NIV
Pimax inicial:	Pimax inicial	Pimax inicial
Baseline	Baseline	Baseline
CI basal	Warm Up:	Warm Up:
Warm Up	Exercise	Exercise
Exercise	END	Ajuste 1
CI 1	Pimax 3`	Ajuste 2
CI 2	Pimax 5`	Ajuste 3
CI 3		Ajuste 4
CI 4		Ajuste 5
CI 5		Ajuste 6
CI 6		Ajuste 7
CI 7		Ajuste 8
CI 8		Ajuste 9
CI 9		Ajuste 10
CI 10		END
END		Pimax 3`
Pimax 3`		Pimax 5`
Pimax 5`		

APÊNDICE 4 – RELATÓRIO ANÁLISE ESTATÍSTICA

1. Dados

Seja \mathbb{D} a base de dados. Esta base de dados é uma planilha do tipo excel com $n = 30$ linhas e sete colunas. As colunas de 1 à 6 são compostas pelas medidas das seguintes variáveis: $X_1 = PIMAX \%Prev$, $X_2 = LAA\%$, $X_3 = Delta CI$, $X_4 = PICO E2$, $X_5 = \%VAR PIMAX$ e $X_6 = DELTA PIMAX$. A sétima coluna é composta pelos valores da variável resposta Y que tem a seguinte codificação

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{se o paciente não é respondedor,} \\ 1, & \text{se o paciente é respondedor,} \end{cases}$$

ao tratamento considerado.

A Figura 1 mostra o gráfico boxplot das medidas de cada variável por grupo Y (respondedor ou não respondedor). Note que, os valores observados para as variáveis X_1 , X_2 e X_3 não indicam uma diferenciação entre os grupos. Mas, as medidas observadas para as variáveis X_4 , X_5 e X_6 indicam uma possível diferenciação entre os grupos.

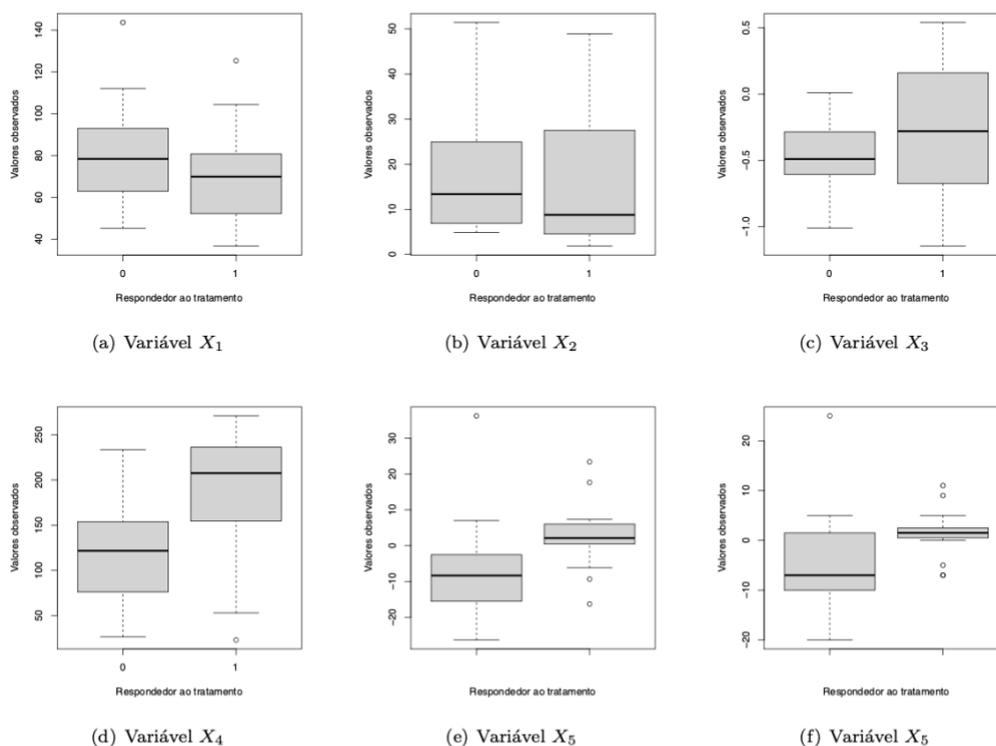


Figure 1: Boxplot.

A Figura 2 mostra as correlações entre as variáveis explicativas. Note que, as variáveis X_5 e X_6 apresentam correlação muito forte ($0,9342$). Os outros pares de variáveis, apresentam correlações fracas ($|r| < 0,40$). Devido a isto, não consideramos a variável X_6 (DELTA PIMAX) para o ajuste do modelo descrito na próxima seção.

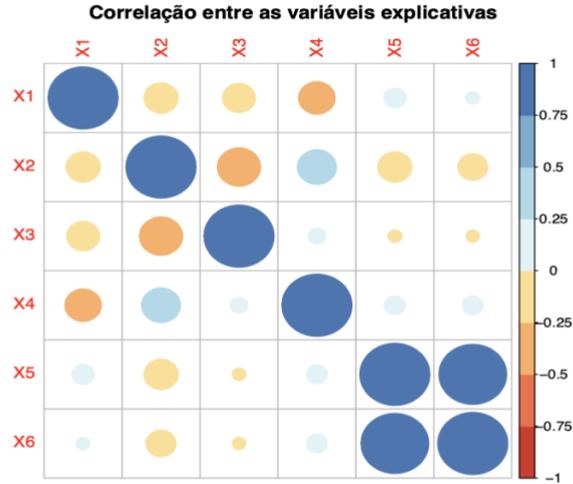


Figure 2: qqplot dos resíduos.

2. Modelo de Regressão Logística

Considere agora, o interesse em relacionar a variável resposta Y as variáveis explicativas X_1, X_2, X_3, X_4 e X_5 . Como a variável resposta Y assume somente os valores 0 e 1, então considere que Y é uma variável aleatória com distribuição de Bernoulli, em que, o paciente ser respondedor ao tratamento representa o evento de interesse (*i.e.*, o evento sucesso) e o paciente não ser respondedor representa o evento fracasso. O evento sucesso ocorre com probabilidade p e o evento fracasso ocorre com probabilidade $1 - p$, $0 < p < 1$. Nosso interesse, é determinar quais das variáveis X_1 à X_5 estão relacionadas ao evento sucesso.

Assim, considere $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)'$ um vetor resposta observado, de dimensão $n \times 1$. Ou seja, o vetor \mathbf{y} é um vetor composto de 0's e 1's, em que, se na i -ésima posição deste vetor temos um valor 1, isto indica que o i -ésimo paciente é um paciente respondedor ao tratamento ($y_i = 1$); caso contrário ($y_i = 0$), temos que o i -ésimo paciente não é respondedor ao tratamento, para $i = 1, \dots, n$.

Assuma que o valor observado y_i é a realização de uma variável aleatória Y_i com distribuição de Bernoulli de parâmetro p_i , para $i = 1, \dots, n$. Seja \mathbf{x} a matriz de valores observados para as variáveis explicativas, de dimensão $n \times 6$, e $\mathbf{x}_i = (1, x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}, x_{i4}, x_{i5})'$ um vetor linha da matriz \mathbf{x} , para $i = 1, \dots, n$.

Como a variável resposta Y_i é uma variável binária, então para relacionar as variáveis explicativas X_i 's as variáveis respostas Y_i 's, assumimos o seguinte modelo de regressão logística (MRL),

$$Y_i \sim \text{Bernoulli}(p_i) \quad (1)$$

$$p_i = E(Y_i | \mathbf{x}_i) = \frac{\exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 x_{i3} + \beta_4 x_{i4} + \beta_5 x_{i5}\}}{1 + \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 x_{i3} + \beta_4 x_{i4} + \beta_5 x_{i5}\}}, \quad (2)$$

onde $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5)$ é o vetor de parâmetros do modelo e p_i é a probabilidade condicional de Y_i assumir o valor 1, em que $0 \leq p_i \leq 1$, para $i = 1, \dots, n$. Para maiores detalhes sobre o modelo de regressão logística, ver Hosmer and Lemeshow (200), Agresti (1990) e suas referências.

Considerando o logaritmo da razão de chances, obtemos a seguinte função logit

$$\text{logit}(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 x_{i3} + \beta_4 x_{i4} + \beta_5 x_{i5}, \quad (3)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Para estimar os parâmetros de interesse, consideramos o método de máxima verossimilhança (Ver, Casella and Berger (2002)). Para isto, utilizamos o comando *glm* do software R (Cran R, 2020).

2.1. Resultados

Nesta seção, apresentamos os resultados referentes ao ajuste de um MRL a um conjunto de dados de tamanho $n = 30$, composto de 15 pacientes respondedor (sucessos) e 15 pacientes não respondedor (fracasso) ao tratamento. Primeiramente, verificamos se pelo menos uma das variáveis explicativas X_j , para $j \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$, é importante para explicar a variável resposta Y . Isto no leva ao seguinte teste de hipótese

$$\begin{aligned} H_0 : & \beta_j = 0 \text{ para todo } j, \\ H_1 : & \beta_j \neq 0 \text{ para pelo menos um } j, \end{aligned}$$

para $j \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$.

Utilizando o teste da razão de verossimilhança, a estatística de teste é dada por

$$\mathbb{S} = -2\log \left\{ \frac{L(\beta_0|\mathbf{y})}{L(\beta|\mathbf{x}, \mathbf{y})} \right\} = -2\log\{L(\beta_0|\mathbf{y})\} + 2\log\{L(\beta|\mathbf{x}, \mathbf{y})\},$$

onde $L(\beta_0|\mathbf{y})$ é a função de verossimilhança de um modelo composto somente pelo intercepto e $L(\beta|\mathbf{x}, \mathbf{y})$ é a função de verossimilhança do modelo completo, que é composto pelas variáveis X_1, X_2 e X_3 , para $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5)$. A partir deste ponto, denote o modelo completo por M_0 . Sob H_0 , a estatística \mathbb{S} segue uma distribuição Qui-quadrado com k graus de liberdade, $\mathbb{S} \sim \chi_k^2$, onde k é o número de variáveis explicativas presentes no modelo (Casella and Berger, 2002). Aplicamos o teste, considerando um nível de significância $\alpha = 0.05$.

A Tabela 1 mostra um resumo dos resultado de teste . Como o p -valor é menor do que o nível de significância α considerado, rejeitamos a hipótese nula H_0 . Ou seja, pelo menos uma das variáveis explicativas X_j é importante para explicar o sucesso ($Y = 1$) ou o fracasso ($Y = 0$), para $j \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$.

Table 1: Teste da razão de verossimilhanças.

Modelo	-2 Log verossimilhança	Statistics D	Graus de liberdade	p -value
Intercepto	-20.7944	14.1904	5	0,0144
M_0	-13.6992			

Para identificar quais variáveis são importantes para o modelo aplicamos o método *Stepwise*. Para aplicação deste método, utilizamos o comando *step* do software R com a opção *direction = 'both'*. Dessa forma, o método foi desenvolvido utilizando a direção *forward* (incluindo as variáveis uma a uma) e *backward* (retirando as variáveis uma a uma). Este método, utiliza o Critério de Informação de Akaike (AIC - Akaike Information Criterion) na combinação das variáveis dos diversos modelos simulados para selecionar o melhor modelo. Quanto menor o AIC, melhor é o ajuste do modelo. Para detalhes sobre o calculo do AIC, ver Akaike (1974).

No total foram ajustados 26 modelos; sendo um modelo com as cinco variáveis, dez modelos com duas variáveis, dez modelos com três variáveis e 5 modelos com quatro variáveis. De acordo com o critério AIC, o melhor modelo é o modelo composto pelas variáveis X_4 (Pico 2E) e X_5 (%Var PIMAX). A Tabela 2, mostra a estimativa para os parâmetros do modelo M_1 , o erro padrão das estimativas e o intervalo de 95% de confiança para os parâmetros deste modelo. Note que, os intervalos não contém o valor 0, indicando a significância das variáveis.

A Figura 3, mostra o gráfico quantil-quantil (qq-plot) dos resíduos com um envelope simulado representando uma banda de 95% de confiança. Note que, todos os valores estão dentro do envelope simulado. Este fato também indica a adequabilidade do modelo.

Table 2: Estimativas para os parâmetros do modelo selecionado.

Parâmetro	Estimativa	erro padrão	I.C. (95%)
β_0	2.1525	1.1115	(0.1680, 4.6598)
β_4	-0.0154	0.0067	(-0.0306, -0.0035)
β_5	-0.0662	0.0365	(-0.1494, -0.0021)

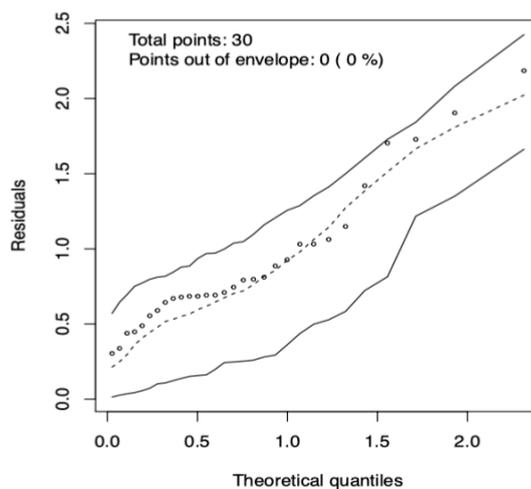


Figure 3: qqplot dos resíduos.

O modelo ajustado tem como expressão matemática

$$\text{logit}(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = 2.1525 - 0.0154x_{i4} - 0.0662x_{i5}$$

para $i = 1, \dots, n$. Ou seja, os valores estimados mostram os coeficientes para a expressão no formato logaritmo da razão de chances. Sob esta expressão, temos a seguinte interpretação para o coeficiente $\hat{\beta}_4$: ao aumentarmos o valor X_4 em uma unidade, mantendo-se o valor de X_5 fixo, espera-se que o logaritmo da razão de chances reduza em 0,0154. Este tipo de interpretação, em geral, não ajuda no entendimento do problema em estudo.

Assim, para obtermos uma forma mais simples de interpretação dos resultados, transformamos o valor do logaritmo da razão de chances para obtermos os valores das estimativas em função direta da razão de chances (*i.e.*, sem a transformação logaritmo). Para isto, utilizamos o pacote *mfx* do software R e o comando *logitor*. As estimativas dos parâmetros na forma razão de chances são: $\hat{\beta}_4 = 0.9847$ e $\hat{\beta}_5 = 0.9359$. Assim, temos a seguinte interpretação:

- Para o aumento de uma unidade na variável X_4 , mantendo-se o valor de X_5 fixo, a chance de que Y seja igual a 1 reduz em 1,53% $((0,9847 - 1) * 100)$;
- Para o aumento de uma unidade na variável X_5 , mantendo-se o valor de X_4 fixo, a chance de que Y seja igual a 1 reduz em 6,41% $((0,9359 - 1) * 100)$;

A Tabela 3 mostra a matriz de confusão para o modelo ajustado. Nesta Tabela, a quinta coluna mostra o percentual de classificação correta dentro de cada categoria. A quinta linha mostra o percentual predito em cada categoria. Como podemos notar, o modelo ajustado apresenta alta performance de predição correta. No geral, 83,33% de acerto. A especificidade é de 86,67% (13/15), *i.e.*, enquanto que a sensibilidade é de 80% (12/15).

Table 3: Sample classification table from Dataset D_1

Observed	Predicted		Percentual de classificação correta
	$Y = 0$	$Y = 1$	
0	13	03	81.25%
1	02	12	85,71%
% por grupo	86.87%	80%	83.33%

References

- Agresti, A. *Categorical Data Analysis*. John Wiley, New York, 1990.
- Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, **19**(6), 716-723, 1974.
- Casella, G. and Berger, R. L. *Statistical inference*, vol 2. Duxbury Pacific Grove, CA, 2002.
- Efron, B. and Tibshirani, R. *An Introduction to the bootstrap*. Chapman and Hall, New York, 1983.
- Hoemers, D. W. and Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley, New York, 2000.
- Schwarz, G. E. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics*, **6**, 461-464, 1978.
- Stevens, J. *Applied multivariate statistics for the social sciences (3rd ed.)*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2007.
- Wald, A. Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. *Transactions of the American Mathematical society*, **54**(3), 426-482, 1943.

APÊNDICE 5 – EXEMPLIFICAÇÃO USO DA EXPRESSÃO MATEMÁTICA

Expressão matemática linear:

$$\text{Resposta a VNI} = 2,1525 - 0,0154 * \text{RMS}_{\text{econ CI}} - 0,0662 * \text{PImáx\%variação}$$

Para o cálculo da probabilidade de resposta é necessária a utilização da função exponencial como segue:

$$\text{Probabilidade de resposta} = \frac{e^{\text{resposta a VNI}}}{1 + e^{\text{resposta a VNI}}}$$

Exemplo 1 - Paciente JBR, masculino, 56 anos, ex-tabagista, MRCm 1, GOLD III, VEF1 de 41%, DLCO 55%, sem distúrbios acidobásicos ou alteração da função muscular respiratória.

Valor da variável EMGecon = 207,6 μV

Valor da variável PImáx%variação = 1,28%

Resposta a VNI = -1,1395

Probabilidade de resposta a VNI no exercício: 24,2%

Exemplo 2 - Exemplo: Pcte JIB, feminino, 65 anos, ex-tabagista, MRCm 2, GOLD III, VEF1 de 30%, DLCO 21%, sem distúrbios acidobásicos com diagnóstico de fraqueza muscular respiratória (PImáx 70% do predito).

Valor da variável EMGecon = 167,2 μV

Valor da variável PImáx%variação = -15,8%

Resposta a VNI = 0,6157

Probabilidade de resposta a VNI no exercício: 64,9%

APÊNDICE 6 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

1. Is Inspiratory Muscle Weakness a Determinant of Endurance Exercise Tolerance During NIV-Supported Exercise in Patients With COPD? 2018.

2. Inspiratory Muscle Training Potentiates the Beneficial Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in COPD: A Proof-of-Concept Randomized and Controlled Trial, 2020

3. Pulmonary Arterial Pressure Changes Under Dobutamine Stress Echocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD Subjects

Is Inspiratory Muscle Weakness a Determinant of Endurance Exercise Tolerance During NIV-Supported Exercise in Patients With COPD?

Rodrigo Koch, MSc, PT; Gabriel Victor Guimarães Rapello, MSc, PT; Paulo de Tarso Müller, MD, DSc

Purpose: Previous research has reported that inspiratory muscle weakness is critical to decreased exercise tolerance and exercise tolerance improves with 10 cmH₂O pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this study was to evaluate the effects of proportional assist ventilation (PAV) and continuous positive airway pressure (CPAP) compared with sham on exercise tolerance in patients with and without inspiratory muscle weakness.

Methods: In a prospective design, 12 of 54 patients were eligible after clinical and comprehensive lung function evaluation, including maximum inspiratory pressure (MIP) measurement. Using baseline measures, participants were divided into 2 age-matched groups that differed in regard to MIP (Group 1, MIP <60 cmH₂O, and Group 2, MIP ≥60 cmH₂O). Each participant performed 3 constant work rate tests with noninvasive support (PAV, CPAP, sham) in random order on different days at 80% of maximal incremental power.

Results: During the endurance tests, heart rate, peripheral oxygen saturation (SpO₂), dyspnea perception scale, and exercise tolerance were measured. There were no significant differences between groups for heart rate, SpO₂, dyspnea perception, or exercise tolerance during PAV, CPAP, or sham-supported exercise ($P > .05$ for all).

Conclusions: In this small representative group of patients with COPD, inspiratory muscle weakness was not a determining factor of performance during CPAP or PAV-supported aerobic exercise.

Key Words chronic obstructive pulmonary disease • exercise tolerance • muscle weakness • noninvasive ventilation

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present with multifactorial causes for the decline in exercise performance,¹ dynamic hyperinflation, and neuromechanical dissociation (ie, the unconformity between neural drive to respiratory muscles and the required tidal volume recruitment during exercise having a prominent role).^{2,3} Proportional assist ventilation (PAV), until now, has been shown as an efficient alternative to increase exercise endurance in persons with COPD, as it relieves respiratory effort, with variable effects regarding dyspnea.^{4,6} Despite

investigations on respiratory muscle unloading with noninvasive ventilation (NIV) during exercise,^{6,7} there are no studies that prove its benefit specifically in patients with reduced, compared with normal, inspiratory muscle strength (MIP), since MIP <60 cmH₂O has been shown to be a pivotal determinant in the response to NIV with pressure support ventilation (PSV) mode.⁸ Thus, this study aimed to verify the effects of PAV and continuous positive airway pressure (CPAP) compared with sham on exercise tolerance and dyspnea perception in the context of reduced MIP. The hypothesis was that there would be a significantly better response in this group compared with patients with an absence of important inspiratory muscle weakness, but otherwise having similar clinical characteristics. Taken into account was that the PAV modality of NIV has previously been reported as better than PSV in supporting exercise performance.⁵

METHODS

PATIENTS

We conducted a prospective, crossover, single-blind study with 12 eligible patients selected from 54 patients with stages II/III/IV COPD, according to the criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.¹ Patients were excluded for several reasons: not clinically stable for at least 4 wk, $n = 8$; presence of important cardiovascular comorbidities, $n = 2$; concomitant pulmonary diseases, $n = 14$; orthopedic limitations, $n = 6$; and unavailability of time, $n = 12$. Two groups of 6 patients each were age-matched and, based on baseline MIP values, separated into Group 1 (MIP <60 cmH₂O) and Group 2 (MIP ≥60 cm H₂O). The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul.

STUDY DESIGN AND PROTOCOL

On the first visit, spirometry, carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}), and MIP were evaluated, according to previously described techniques.⁹ At the same visit, a familiarization session with the face mask and cycle ergometer was conducted. On the second visit, the individuals performed a symptom-limited maximal incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) using a Vmax 299 Encore system (Visys) and the NIV sequence was randomized (sham, CPAP, and PAV).

On the third, fourth and fifth visits, patients performed constant work rate tests (80% of maximal work rate from the incremental CPET), remaining blinded to the NIV method used, and performed with exactly the same ventilator and peripheral system, with a 1-d interval between visits. The SHAM method consisted of applying 4 cmH₂O CPAP, the minimal pressure necessary to overcome the circuit resistance according to the manufacturer. CPAP ventilation was defined as 7 cmH₂O pressure. In the PAV method,

Author Affiliation: Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Pneumology Unit, Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Campo Grande, Brazil.

All authors have read and approved of the article.

The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Rodrigo Koch, MSc, PT, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of Federal University Hospital (Mato Grosso do Sul, UFMS), Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP: 79080-090, Campo Grande, Brazil (fiso.rodrigo87@hotmail.com).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000329

we carefully determined the individual resistance (R) and elastance (E) values using the “run-away” method¹⁰ (V60-Philips, Respironics). This determination was carried out by 2 independent observers in our laboratory, with intraclass correlation coefficients of 0.912 and 0.949 for R and E , respectively. During the endurance test, heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SpO_2) (DX 2010, Dixtal), dyspnea perception ratings (0-10 Borg scale, determined every min), and exercise tolerance (ExTol) were measured in seconds during the 3 constant work rate exercise tests, with maximal tolerance defined by the inability to maintain pedaling >40 revolutions/min associated with signs of intense ventilatory distress as reported by the patients.

STATISTICAL ANALYSIS

In addition to descriptive statistics and unpaired t tests to assess between-group differences, a 2-way repeated-measures analysis of variance with Bonferroni *post hoc* tests and $P < .05$ was used. The tests were performed using the statistical program GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software), with the P level set at .05. PASS¹¹ software program (PASS NCSS, <https://www.ncss.com/software/pass/>) was used to calculate sample size. Based on the previously reported minimal clinically important difference in ExTol of 105 sec pre- and post-NIV¹¹ including 2 levels for between-subject effects (groups) and 3 levels of within-subject effects (NIV modes), 6 patients per group reached >80% power to detect significant differences with $\alpha = 5\%$.

RESULTS

The Table shows the results of the clinical evaluation, pulmonary function tests, and CPET for patients in both groups. There were significant differences between the groups regarding MIP, peak oxygen uptake, and ventilation ($P < .05$ for all). The range of <60 cmH₂O (33-49 cmH₂O) and MIP \geq 60 cmH₂O (65-92 cmH₂O) indicated severely disabled muscle strength in Group 1. The Figure represents dyspnea during the exercise for each NIV method (A = SHAM, B = CPAP, and C = PAV). There were no significant between-group dyspnea score differences at similar time points during the constant workload exercise tests between NIV modes ($P > .05$ for all). Panel D of the Figure shows the ExTol during the 3 constant work rate exercise tests response each of the NIV modes comparing the 2 groups based on MIP values (interaction P value = .526) and within each group (main effect P value < .0001 for Groups 1 and 2) and respective pairwise comparisons (CPAP \times SHAM, $P > .05$; CPAP \times PAV, $P < .05$; and SHAM \times PAV, $P < .05$) for both groups.

DISCUSSION

This study was the first to describe a similar response pattern to dyspnea score and exercise tolerance with CPAP and PAV methods, independent of basal inspiratory muscle strength, in opposition to our main hypothesis. This finding also differs from the suggested better exercise tolerance response to PSV mode in patients with COPD and PImax <60 cmH₂O.⁸ The authors of that study suggested that patients with COPD with MIP >70 cmH₂O should probably not be considered as primary candidates for such an intervention.⁸ Our results do not support this view, at least with PAV, considered more consistent and as effective as PSV to support endurance exercise in patients with COPD.⁷

Further studies exploring PSV and PAV with a larger sample sizes are warranted. Our main limitation was the small

number of patients, and certainly long-term benefits should be further evaluated. There was no advantage of CPAP compared with sham, but this was also independent of the baseline value of MIP. This finding was probably related to the fact that CPAP level was not individualized, unlike the recommendations, 12 of which say that the use of the best level of CPAP can promote a comfortable and adequate rest ventilation and the best exercise performance. Other authors refer to the value that lead to the best lung deflation at rest.¹² In conclusion, inspiratory muscle weakness in patients with COPD, in this small representative group, was not a determining factor for endurance exercise tolerance during NIV-supported exercise in patients with COPD.

Table

Clinical Lung Function and Incremental Constant-Work Cardiopulmonary Exercise Test Variables

	Group 1 MIP <60 cmH ₂ O n = 6	Group 2 MIP \geq 60 cmH ₂ O n = 6	P Value
Clinical features			
Age, y	65.2 \pm 7.0	60.5 \pm 6.0	.29
Gender, male/ female	3/3	5/1	.54
Weight, kg	65.8 \pm 3.2	70.0 \pm 18.7	.38
BMI, kg/m ²	24.4 \pm 1.3	25.3 \pm 5.5	.46
Smoking, pack-y	84.3 \pm 61.0	97.3 \pm 60.8	.70
mMRC	1.5 \pm 0.8	2.0 \pm 1.1	.54
Hemoglobin, g/dL	15.1 \pm 2.0	15.4 \pm 13	.83
Lung function			
FEV ₁ , % predicted	33.3 \pm 7.9	47.2 \pm 13.8	.06
FVC, % predicted	64.2 \pm 10.8	79.0 \pm 10.1	.18
FEV ₁ /FVC, %	42.3 \pm 7.5	45.9 \pm 8.2	.62
DL _{CO} , % predicted	49.4 \pm 16.7	53.8 \pm 18.3	.99
MIP, cmH ₂ O	42.8 \pm 6.8	78.6 \pm 9.2	.0002
MIP, % predicted	48.3 \pm 11.4	76.6 \pm 11.3	.002
MEP, cmH ₂ O	82.2 \pm 20.1	103.7 \pm 34.6	.41
MEP, % predicted	90.1 \pm 28.3	94.6 \pm 27.5	.67
CPET (incremental)			
$\dot{V}_{O_{2peak}}$, mL/min	804.8 \pm 89.7	1229.1 \pm 144.1	.03
$\dot{V}_{O_{2peak}}$, mL/kg/min	12.3 \pm 1.4	17.6 \pm 2.2	.0001
$\dot{V}_{O_{2peak}}$, % predicted	67.2 \pm 4.2	74.2 \pm 11.4	.19
\dot{W}_{peak} , W	41.8 \pm 20.7	62.5 \pm 30.0	.22
\dot{W}_{peak} , % predicted	38.3 \pm 16.5	50.3 \pm 19.5	.24
\dot{V}_E , L/min	28.2 \pm 5.0	41.7 \pm 5.7	.001
\dot{V}_E /MVV, %	83.3 \pm 9.0	86.6 \pm 20.6	.90
HR _{peak} , beats/min	116 \pm 12.6	133.3 \pm 23.6	.29
SpO _{2peak} , %	88.2 \pm 8.0	91.3 \pm 6.3	.44
Borg _{peak dyspnea}	7.3 \pm 1.9	7.5 \pm 0.8	.90
Borg _{peak legs}	8.3 \pm 1.2	6.1 \pm 2.5	.17
CPET (constant work)			
ExTol, sec (sham)	264 \pm 61	231 \pm 52	.24
ExTol, sec (CPAP)	319 \pm 68	251 \pm 83	.18
ExTol, sec (PAV)	379 \pm 108	318 \pm 100	.47

Abbreviations: BMI, body mass index; CPAP, continuous positive airway pressure; CPET, cardiopulmonary exercise test; DL_{CO}, diffusing capacity for carbon monoxide; ExTol, exercise tolerance; FEV₁, forced expiratory volume in 1 sec; FVC, forced vital capacity; HR, heart rate; MEP, maximal expiratory pressure; MIP, maximal inspiratory pressure; mMRC, modified Medical Research Council; MVV, maximum voluntary ventilation; PAV, proportional assist ventilation; SpO₂, peripheral oxygen saturation measured by pulse oximetry; \dot{V}_E , minute ventilation; $\dot{V}_{O_{2peak}}$, peak oxygen uptake.

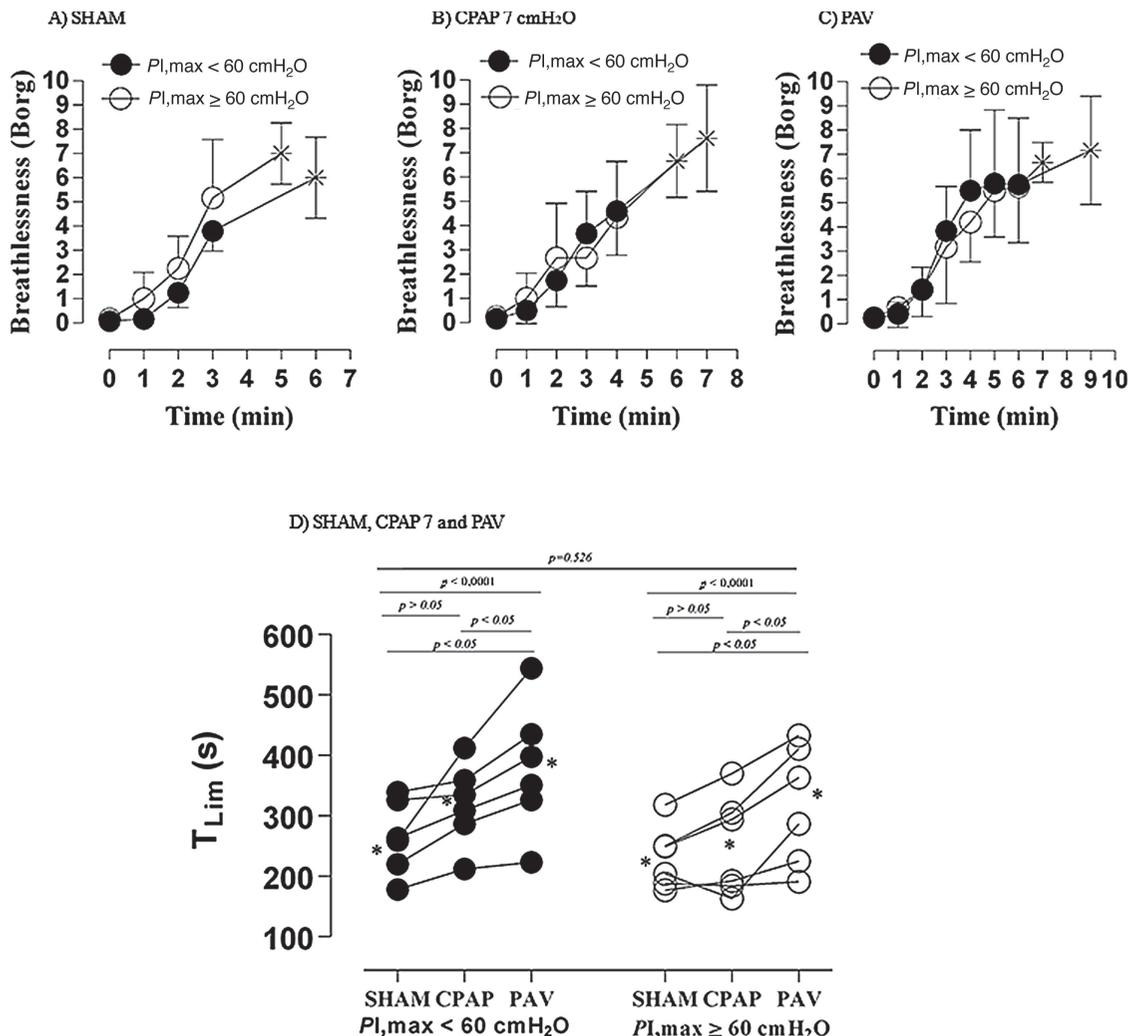


Figure. Peak Borg dyspnea score during exercise by NIV mode (panel A, sham; panel B, CPAP; and panel C, PAV) and maximal exercise tolerance time (ExTo) from the CPET constant work rate exercise tests for all patients between patients in Group 1 and Group 2 (panel D). Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; CPET, cardiopulmonary exercise test; NIV, noninvasive ventilation; PAV, proportional assist ventilation.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Respironics, Inc. for supporting this work by providing the noninvasive V60 apparatus.

REFERENCES

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, 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(4):347-365.
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):51-69.
- Hopkinson NS, Sharshar T, Dayer MJ, Lofaso F, Moxham J, Polkey MI. The effect of acute non-invasive ventilation on corticospinal pathways to the respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(1):41-47.
- Dolmage TE, Goldstein RS. Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest.* 1997;111(4):948-954.
- Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J.* 1998;11:422-427.
- Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):853-859.
- Ambrosino N, Cigni P. Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10:14. doi:10-1186/s40248-015-0008-1
- van't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(1):34-40.
- Müller PT, Viegas CA, Patusco LA. Muscle strength as a determinant of oxygen uptake efficiency and maximal metabolic response in patients with mild-to-moderate COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):541-549.
- Carrascossa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A, et al. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15(8):1185-1191.
- Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(4):784-790.
- Dreher M, Kenn K, Windisch W. Non-invasive ventilation and physical exercise in patients with COPD. *Pneumologie.* 2008;62(3):162-168.



Inspiratory Muscle Training Potentiates the Beneficial Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in COPD: A Proof-of-Concept Randomized and Controlled Trial

Rodrigo Koch , Tiago Rodrigues de Lemos Augusto , Alessandro Gomes Ramos & Paulo de Tarso Müller

To cite this article: Rodrigo Koch , Tiago Rodrigues de Lemos Augusto , Alessandro Gomes Ramos & Paulo de Tarso Müller (2020): Inspiratory Muscle Training Potentiates the Beneficial Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in COPD: A Proof-of-Concept Randomized and Controlled Trial, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, DOI: [10.1080/15412555.2020.1789085](https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1789085)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1789085>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 21 Jul 2020.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)



Inspiratory Muscle Training Potentiates the Beneficial Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in COPD: A Proof-of-Concept Randomized and Controlled Trial

Rodrigo Koch, Tiago Rodrigues de Lemos Augusto, Alessandro Gomes Ramos, and Paulo de Tarso Müller

Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

ABSTRACT

During pulmonary rehabilitation, a subset of subjects with COPD requires adjunct therapy to achieve high-intensity training. Both noninvasive ventilation (NIV) and inspiratory muscle training (IMT) are available to assist these subjects. We aimed to prime the respiratory muscles before NIV with IMT, anticipating additive effects for maximal exercise tolerance (T_{lim}) and dyspnea/leg fatigue relief throughout the exercise as primary outcomes. Changes in the respiratory pattern were secondary outcomes. COPD subjects performed a total of four identical constant work rate tests on a cycle ergometer at 75% of maximum work rate, under control ventilation (SHAM, 4 cm H₂O) or proportional assisted ventilation (PAV, individually adjusted), before and after 10 sessions of high-intensity IMT (three times/week) during 30 days. Two-way RM ANOVA with appropriate corrections were performed. Final analysis in nine subjects showed improved T_{lim} ($\Delta = 111$ s) and lower minute-ventilation ($\Delta = 4$ L·min⁻¹) at exhaustion, when comparing the IMT effects within the PAV modality ($p = 0.001$ and $p = 0.036$, respectively) and improved T_{lim} for PAV vs. SHAM (PAV main-effect, $p = 0.001$; IMT main-effect, $p = 0.006$; PAV vs. IMT interaction, $p = 0.034$). In addition, IMT + PAV association, compared to PAV alone, resulted in lower respiratory frequency (IMT main-effect, $p = 0.009$; time main-effect, $p < 0.0001$; IMT vs. time interaction, $p = 0.242$) and lower inspiratory time related to duty cycle (IMT main-effect, $p = 0.018$; time main-effect, $p = 0.0001$; IMT vs. time interaction, $p = 0.004$) throughout exercise. The addition of IMT prior to a PAV-supported aerobic bout potentiates exercise tolerance and dyspnea relief and induces favourable changes in ventilatory pattern in severe COPD during high-intensity training (*Brazilian Registry of Clinical Trials*, number RBR-6n3dz).

ARTICLE HISTORY

Received 5 February 2020
Accepted 25 June 2020

KEYWORDS

COPD; noninvasive ventilation; inspiratory muscle training; cardiopulmonary exercising test; endurance; dyspnea

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a devastating disease with characteristic reductions in physical activities of daily living – which impact increasing cardiovascular morbidity [1,2]. In addition, subjects are trapped in a vicious circle of inactivity, disarranged respiratory neuromuscular networks, and comorbidities, all closely linked to activity-related dyspnea [3]. Although dyspnea and exercise intolerance share a multifactorial basis, key physiological components are increasingly recognized, such as dynamic hyperinflation (DH) and intrinsic respiratory muscle weakness, the latter of which has been gaining renewed interest [3,4].

In this context, noninvasive ventilation (NIV) and inspiratory muscle training (IMT) as stand-alone interventions might reduce the neural process of dyspnea during exercise in COPD subjects. Both share overall common effects in reducing neural respiratory drive [5–7] and improving breathing pattern [8–10], producing a favourable respiratory muscle recruitment pattern and equalizing

respiratory muscle energy demands to increase energy supplies to peripheral muscles [3,11,12]. Of note, it has been hypothesized that both modalities individually contribute to decreasing total inspiratory muscle work, after acute utilization of NIV [6] or 8 weeks of IMT [9] in COPD. Accordingly, further potential advantageous interactions could hypothetically arise from the coordinated combination of (i) reduction in inspiratory muscle activation with NIV support and (ii) structural muscle remodelling by inducing an increase in oxidative type I fibres after IMT, proved by external intercostal muscle electromyography [10], or muscle biopsy [13], respectively. Moreover, severe deoxygenation [14] and restricted blood flow [15] of intercostal inspiratory muscles during exercise have previously been described and, conversely, increased oxygenation of intercostal muscles after IMT in heart failure [16]. Hence, we can expect an additive effect of priming the respiratory muscles with IMT, optimizing the overall respiratory muscle condition to apply NIV during the training.

CONTACT Paulo de Tarso Müller ✉ paulo.muller@ufms.br 📧 Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, Campo Grande, CEP 79080-090, Brazil.

📄 Supplemental data for this article is available online at <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1789085>

According to this theoretical basis, we designed this cross-over proof-of-concept study aiming to explore the potential for additive effects through a dual-approach, first applying ten sessions of high-intensity inspiratory training in chronically stressed and overloaded respiratory muscles and further unloading them with noninvasive proportional assisted ventilation (PAV), anticipating improved exercise tolerance and dyspnea mitigation throughout the exercise.

Methods

Participants and design of study

This study was evaluated and approved by the local University ethics committee and strictly followed the precepts of the latest Declaration of Helsinki, good medical practice, and CONSORT (*Transparent Reporting of Trial*) recommendations. This is a prospective, randomized and cross-over study, carried out from March to August 2016. In total, 54 subjects with COPD were screened consecutively for inclusion/exclusion criteria, after approval by the ReBEC (*Brazilian Registry of Clinical Trials, number RBR-6n3dzz*), and followed up at a specialized clinic. Subjects over 40 years of age, former smokers of both sexes and at least 4 weeks free of exacerbations, without comorbidities such as bronchial asthma, heart failure, bronchiectasis, and pulmonary interstitial disease, except for controlled systemic arterial hypertension (SAH), and with maximal inspiratory pressure (MIP) <100 cm H₂O (see [supplementary material](#)), were admitted to the study. Subjects who were unable to perform the proposed stress tests, nonattendance rate >20%, active participation in a rehabilitation program, and severe intercurrents (e.g. *angina cordis*) were excluded. The protocol and critical reasons for exclusion and loss of follow-up are outlined in the adapted CONSORT flow chart (Figure 1). After the signature of the consent term and inclusion of the subject, the study was carried out through three stages. In the first stage (Figure 1), which lasted approximately 2 weeks, the subjects underwent clinical evaluations, including weight/height measurements with calibrated instruments, NIV familiarization tests on a cycle ergometer, pulmonary function tests, including meticulous MIP assessments. Next, an incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) was performed on a cycle ergometer up to the limit of tolerance, intending to attain the maximum power (watts, W). After randomization by a computer-generated sequence of NIV tests, the first stage was concluded on two separate days – within 1 week – exclusively designed for endurance exercise at 75% of the maximal power attained at CPET, under distinct NIV support. During the second stage (Figure 1), subjects were submitted to high intensity IMT (80% of the MIP) for 10 sessions, within a maximum of 30 days. In the final stage (Figure 1), at the end of the IMT, in a maximum of 1 week, repeated cycle ergometer endurance tests were performed, with the same sequence of randomization as the first stage for PAV against a control condition (SHAM) (Figure 1).

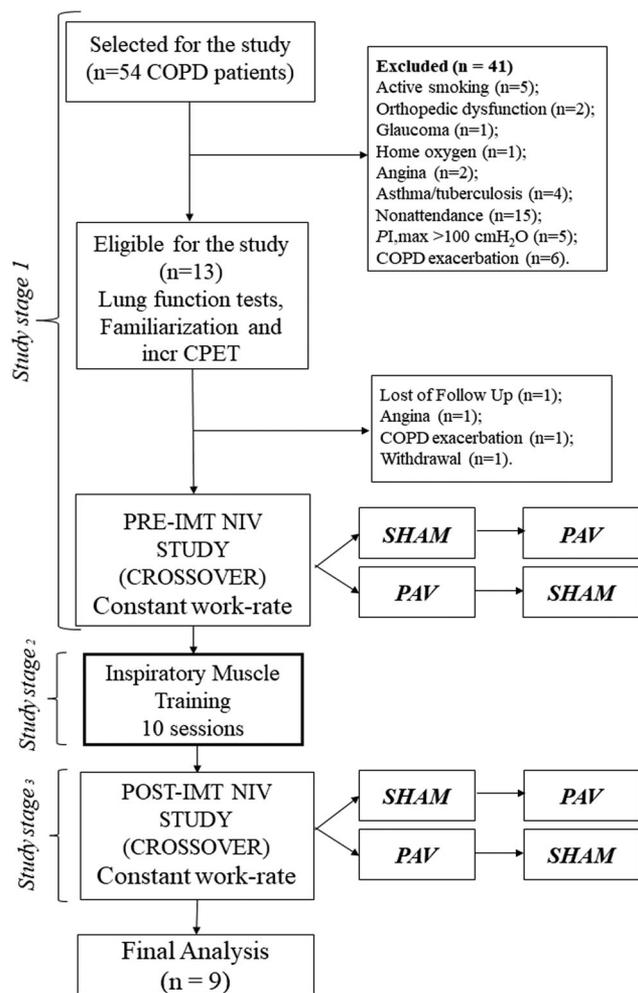


Figure 1. Flow-chart adapted from CONSORT 2010.

Clinical evaluation, lung function tests and familiarization

Clinical assessment, including a detailed imaging study (thorax Rx, and CT as available) and verification of comorbidities using interview and clinical tests, was performed by a pulmonologist. Thereafter, anthropometric measurements, familiarization tests, and pulmonary function assessment – always in the morning – were performed by other involved researchers. Clinical stability and optimization of the drugs for COPD were strictly considered. Regular use of medications was mandatory and strictly checked before the exercise tests. The MIP and MEP measurements were performed following the ATS/ERS recommendations [17], in a digital manuvacuometer device recently calibrated by the manufacturer (M300, GLOBALMED, Porto Alegre, Brazil, 2010). Thus, we considered the mean-value measure during 1 s at the peak taken by the Müller maneuver for MIP. Reference values for the Brazilian population were used [18] and other details have been previously published [19]. Complete spirometry tests with a bronchodilator (400 µg Salbutamol®) and lung diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) were obtained, both following standard recommendations [20,21] and using previously published reference values [22,23]. Familiarization with cycle ergometry and PAV were performed together; the subjects attended on a

separate day, and after the appropriate device settings (presumed to also contribute importantly to mask interface desensitization), were invited to perform a cycle ergometry bout to the limit of tolerance with PAV. Short-time bouts with PAV preceded the bout to the limit of tolerance, aiming to instruct the subjects about the ideal pedaling rate, dyspnea and leg effort scores, and criteria for exercise termination (see [Supplementary Material](#) for more details).

Incremental CPET

The incremental CPET followed the routine of our laboratory and has been previously published [24]. Briefly, after strict recommendations for abstinence from stimulants and depressants, using only the habitual medication, the individuals were stimulated to pedal to 50 cycles min^{-1} , after 2-min of rest and 2-min of warm-up, toward maximum work rate tolerance, that is, when they could not pedal for more than 10 s over 40 cycles min^{-1} under the strong stimulus of the examiner, and presented subjective signs of intense exhaustion. The initial power of “0” W during warm-up was increased by 5–10 W min^{-1} when the forced expiratory volume in the first second (FEV_1) was less or greater than 1 L, respectively. Breath-by-breath oxygen consumption (VO_2), exhaled carbon-dioxide (VCO_2), minute-ventilation (V_E), and respiratory-rate (f_R) and tidal volume (V_T) components were measured through an Vmax^{TM} 229 *Encore* metabolic chart (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA, 2011), calibrated at two moments with high precision gases (GAMA-GASES, São Paulo, Brazil) before each test. Heart rate (HR) and rhythm were monitored using an ECG system (Cardiosoft[®], General Electric, Milwaukee, USA, 2012), integrated into the metabolic system and programed to control an electromagnetically braked cycle ergometer, *Vsprint-200p* model (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA, 2011). Continuous peripheral digital oximetry monitoring (SpO_2) was performed using a *DIXTAL DX2010TM* system (Dixtal, Manaus, Brazil, 2010).

Constant work-rate cycle ergometry (CWC)

In the first and third stages of this study, each subject underwent two repeated endurance tests, with the same target power (75% of the maximum load in the incremental CPET), with the same saddle height, same professionals, identical monitoring system, NIV peripherals and supplies, and in very-close conditions of temperature and humidity in the laboratory environment ($21 \pm 0.9^\circ\text{C}$). Subjects underwent tests up to maximum steady-state time-to-exhaustion (T_{lim}) and hemodynamic data (systemic blood pressure and heart rate) were collected every 2-min. Perception of leg fatigue and dyspnea (Borg 0-10) were scored each minute during the tests and at T_{lim} . The same criteria for incremental CPET for interrupting the tests were used for CWC.

Noninvasive ventilation

The NIV system was administered as described below. Using a V60^{TM} ventilator (Philips Respironics, Carlsbad,

CA, USA, 2015), the tubular connections were adapted to a naso-oral mask (small, medium, or large size, Hans Rudolph, Kansas, USA, 2012), tightly-fitted to the head by headstraps. The SHAM condition was adjusted to 4 cm H_2O , considered the minimum-value to overcome the resistance of the connections, according to the manufacturer (Philips Respironics[®]). Initial parameters for PAV were individually predetermined based on the respiratory system resistance (R) and elastance (E), according to the *runaway* technique (see [Supplementary Material](#)). Individuals were familiarized with the complete system on a separate day.

Inspiratory muscle training

After the first stage, the subjects were submitted to 10 sessions of high intensity inspiratory training during 30 days, with a frequency of three times a week, always in the morning, composed of six training series, interspersed with a 1-min rest between each one. In the first session each series lasted 1 min and from the second session each series lasted 2-min, interspersed with a 1-min rest. After five training sessions, MIP was reassessed and new training ranges at 80% of the updated MIP were established up to training conclusion. The training was based on previous recommendations [9], using custom-built linear-load Threshold[®] devices, combined in series, to provide a load range of 9–82 cm H_2O (see Limitations of the Study).

Data analysis and statistics

After downloading the CPET data to an Excel[®] worksheet, the average $\text{V}'\text{O}_2$ and power (W) of the final 15 s of the exercise was considered to be representative of the subject's peak. For the CWC tests, the minute-ventilation (V_E), respiratory rate (f_R), tidal volume (V_T), positive inspiratory pressure support (PIP) and duty cycle (T_i/T_{tot} , %) parameters were accessed from the $\text{V60}^{\text{®}}$ ventilator and analysed as an average of 15 s intervals and compared isotime in the four replicated tests, before and after IMT. Data are presented as mean \pm SD. For comparisons of all the selected exercise data obtained at T_{lim} , we performed a two-way RM ANOVA, with their respective *post-hoc* analysis by the Holm-Šidák procedure, taking into account the standard sphericity. When this criterion was violated through the Mauchly test, we used the Greenhouse-Geisser correction. For isotime comparisons, we used the highest time with common measures, at a time-point which all subjects attained before the peak (3rd min). Sample size details are described in the [Supplementary Material](#) and significant differences were adjusted for p -value ≤ 0.05 or lower values, appropriately adjusted for multiple comparisons during the Sidak-bonferroni correction. PRISM 6.0 software was used for graphical and statistical analysis (GraphPad Software[®], La Jolla, California, USA).

Results

Baseline characteristics

The general characteristics, lung function tests, and selected incremental CPET results are described in Table 1. The majority were individuals with COPD grade III/IV obstruction (8/9 subjects) and with $P_{I, \max} < 60$ cm H₂O at

Table 1. General characteristics, lung function and CPET.

Variables	Values
<i>General features</i>	
Age, years	62 ± 8
Sex, M/F	6/3
Weight, kg	65 ± 13
BMI, kg/m ²	24 ± 4
Smoking history, p/y	85 ± 60
mMRC, score	2.4 ± 1
[Hb], g/dl	15 ± 2
GOLD II/III/IV, n	1/6/2
<i>Pulmonary function</i>	
FEV ₁ , % pred	40 ± 15
FVC, % pred	75 ± 18
FEV ₁ /FVC, %	43 ± 8
DLco, mL min ⁻¹ mmHg ⁻¹	9 ± 5
DLco, corrected % pred	46 ± 13
$P_{I, \max}$, % pred	46 ± 12
$P_{E, \max}$, % pred	56 ± 15
<i>Cardiopulmonary E. testing</i>	
VO _{2peak} , % pred	71 ± 10
VO _{2peak} , mL/min/kg	15 ± 4
W _{peak} , Watts	53 ± 29
W _{peak} , % pred	45 ± 20
O ₂ -pulse _{peak} , mL/beat	7 ± 2
V _E , L/min	34.7 ± 9
V _E /MVV, %	86 ± 17
HR _{peak} , bpm	126 ± 22
SpO _{2rest} , %	94 ± 2
SpO _{2peak} , %	88 ± 7
Dyspnea (Borg), peak (min-max)	7 ± 1 (4–9)
Leg effort (Borg), peak (min-max)	7 ± 2 (4–10)

Abbreviations: BMI = body mass index; mMRC = modified Medical R. Council; FEV₁ = forced expiratory volume in 1s; FVC = forced vital capacity; DLco = lung diffusing capacity CO; $P_{I, \max}$ = maximal inspiratory pressure; $P_{E, \max}$ = maximal expiratory pressure; V_{O₂} = oxygen uptake; W = work load (Watts); V_E = minute-ventilation; MVV = maximal voluntary ventilation; HR = heart rate; CPET = cardiopulmonary E. testing; SpO₂ = pulse oximetry.

Table 2. Comparisons for main exercise results, both within NIV-modality condition (IMT) and between NIV-modality condition (SHAM or PAV) at T_{lim}.

Variables	SHAM			PAV			p PAV	p IMT	p PAV vs. IMT
	Pre IMT	Post IMT	Mean Diff	Pre IMT	Post IMT	Mean Diff			
T _{lim} (s)	243 ± 61	283 ± 44	40	341 ± 118 ^{††}	452 ± 82 ^{§§§§§}	111 ^{**}	0.0010	0.006	0.0340
HR (bpm)	120 ± 19	117 ± 17	-3	125 ± 16	116 ± 19	-9	ns	ns	ns
SpO ₂ (%)	86 ± 8	85 ± 9	-1.1	89 ± 9 ^{†δ}	91 ± 6 ^{§††}	1.8	0.0070	ns	ns
SBP (mmHg)	168 ± 45	173 ± 20	5	188 ± 33	187 ± 18	-1	ns	ns	ns
DBP (mmHg)	107 ± 15	98 ± 7	-9.2	104 ± 19	113 ± 16 [‡]	9	ns	ns	0.0470
Dyspnea (Borg score)	6.3 ± 1.7	5.7 ± 1	-0.6	6.7 ± 2	7.7 ± 1.9 [‡]	1	0.0100	ns	ns
Leg effort (Borg score)	6.3 ± 2.1	6.2 ± 1.6	-0.1	6.6 ± 2.2	7.8 ± 1.6 [§]	1.2	0.0300	ns	ns
V _T (L)	1.08 ± 0.2	1.07 ± 0.3	-0.01	1.38 ± 0.2 ^{†††††}	1.28 ± 0.3 ^{§§§§}	-0.1	0.0003	ns	ns
V _E (L)	30 ± 7	31 ± 7	-0.4	42 ± 10 ^{†††††}	38 ± 9 ^{§§§§†††}	4.1 [*]	0.0004	ns	0.0500
f _R (rpm)	29 ± 6	29 ± 6	-0.1	31 ± 5	30 ± 5	1.4	ns	ns	ns
T _i /T _{tot} (%)	36 ± 4	34 ± 4	1.4	31 ± 3 ^{††}	32 ± 3 [‡]	-1.1	0.0100	ns	ns
T _E (s)	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.3	-0.02	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.003	ns	ns	ns
f _R /V _T (rpm L ⁻¹)	29 ± 12	29 ± 11	-0.3	23 ± 7 ^{††}	25 ± 8 [‡]	-2.2	0.0490	ns	ns
V _T /T _i (L/s)	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.2	-0.05	2.3 ± 0.5 ^δ	2.0 ± 0.5 ^{§§§}	0.3 [*]	<0.0001	ns	0.0300

Abbreviations: NIV = noninvasive ventilation; IMT = inspiratory muscle training; SHAM = control ventilation; PAV = proportional assisted ventilation; T_{lim} = maximum exercise tolerance time; HR = heart rate; SpO₂ = digital oximetry; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; V_T = tidal volume; V_E = minute-ventilation; f_R = respiratory frequency; T_i/T_{tot} = duty respiratory cycle. *p < 0.05 PAV post IMT vs. PAV Pre IMT; **p < 0.01 PAV post IMT vs. PAV Pre IMT; †p < 0.05. ††p < 0.01. †††p < 0.001 and ††††p < 0.0001 for PAV pre IMT vs. SHAM Pre IMT; †††††p < 0.05. †††††p < 0.01 for PAV pre IMT vs. SHAM post IMT; †p < 0.05. ††p < 0.01. †††p < 0.001 and ††††p < 0.0001 for PAV post IMT vs. SHAM post IMT. §p < 0.05. §§p < 0.01. §§§p < 0.001 and §§§§p < 0.0001 for PAV post IMT vs. SHAM pre IMT; ‡p < 0.05. ‡†p < 0.01. ‡††p < 0.001 and ‡†††p < 0.0001 for PAV post IMT vs. SHAM post IMT.

The bold values are statistically significant at p < 0.05.

baseline (6/9 subjects). After exclusions and drop-outs, nine subjects completed the study (Figure 1).

PAV effects at T_{lim}

At T_{lim}, there was a PAV main-effect pointing to PAV significantly increasing time-to-exhaustion, improving SpO₂ (%), increasing V_T (L) and V_E (L/min), changing respiratory pattern (decreasing T_i/T_{tot} and f_R/V_T while increasing V_T/T_i) and thus reaching increased sensory scores, compared with SHAM (Table 2, p < 0.05 for all).

PAV and IMT effects at T_{lim}

We found a within PAV increase for T_{lim} (p = 0.001) and reduction in V_E (p = 0.036, Table 2) in addition to a significant main-effect for T_{lim} owing to IMT (Table 2, p = 0.006) and favourable interaction between NIV vs. IMT toward an increase in T_{lim} (Table 2, p = 0.034). Additional differences between PAV vs. SHAM for the IMT condition are depicted in Table 2. IMT resulted in a significant increase in MIP at two-weeks (ΔMIP = 8.3 ± 4.7 cm H₂O, p < 0.01, Figure 2) and four-weeks (ΔMIP = 17.0 cm H₂O, p < 0.0001, Figure 2).

PAV and IMT effects throughout exercise

For comparisons within SHAM and within PAV, IMT positively impacted only IMT + PAV, with a statistically significant increase in T_{lim} compared to PAV as a stand-alone intervention (Figure 3D, p = 0.001), with 6/9 individuals presenting an higher increase in T_{lim} than the recommended clinically-important value of 33%. In addition, the inflection of heightened curve tendency for dyspnea/leg fatigue throughout exercise was smoothed (down-shifted) during the course of PAV-supported exercise by the previous IMT, when comparing the dyspnea score for PAV post IMT (IMT main-effect, p = 0.235, time main-effect p < 0.0001 and IMT vs. time interaction p = 0.0002, Figure 3E) and leg effort

(IMT main-effect, $p = 0.237$, time main-effect $p < 0.0001$ and IMT vs. time interaction $p = 0.0003$, Figure 3F) compared with PAV pre IMT values. Moreover, PAV post IMT led to significantly higher leg effort complaints compared to PAV pre IMT at T_{lim} (Figure 3F, $p = 0.012$). In addition, PAV post IMT demonstrated a significantly favourable change for respiratory pattern when compared with PAV pre IMT, with a significant reduction in f_R (IMT main-effect, $p = 0.009$, time main-effect $p < 0.0001$ and IMT vs. time interaction $p = 0.242$, Figure 4H) and T_i/T_{tot} (IMT main-effect, $p = 0.018$, time main-effect $p = 0.0001$ and IMT vs. time interaction $p = 0.004$, Figure 3I) throughout exercise. Despite this respiratory pattern change, V_E (IMT main-effect, $p = 0.080$, time main-effect $p = 0.0001$ and IMT vs.

time interaction $p = 0.402$, Figure 4F) and V_T (IMT main-effect, $p = 0.910$, time main-effect $p = 0.0001$ and IMT vs. time interaction $p = 0.556$, Figure 3G) remained unchanged in this analysis. The levels of PAV support were comparable throughout the exercise pre- and post IMT (Supplementary material Figure S2, IMT main-effect $p = 0.784$, time main-effect $p < 0.0001$ and IMT vs. time interaction $p = 0.220$).

Discussion

In this study, we observed for the first time that IMT, performed early prior to the acute use of ventilatory assistance during high-intensity exercise, in individuals with severe COPD, leads to a reduction in dyspnea and increases exercise tolerance compared to NIV alone. Although we did not design this study specifically to unravel associated-mechanisms, short-time IMT before the use of PAV reduced the respiratory-frequency/inspiratory-time binomial throughout exercise, allowing a reduction in minute-ventilation compared to the control condition at exhaustion, supporting additional mitigation in neuroventilatory uncoupling and increasing peripheral subjective sensation at exhaustion.

Effects of isolated PAV

NIV has a limited role in pulmonary rehabilitation in COPD. However, in well-selected individuals (responders), it reduces dyspnea and increases tolerance to exercise [11,12,25]. It is currently considered that PSV and PAV are superior modes of NIV during exercise in COPD [26]. Overall, the results for PAV alone in this study (pre IMT) are broadly concordant with previous positive results for T_{lim} , V_T (L), V_E (L/min), SpO_2 (%), respiratory pattern, and

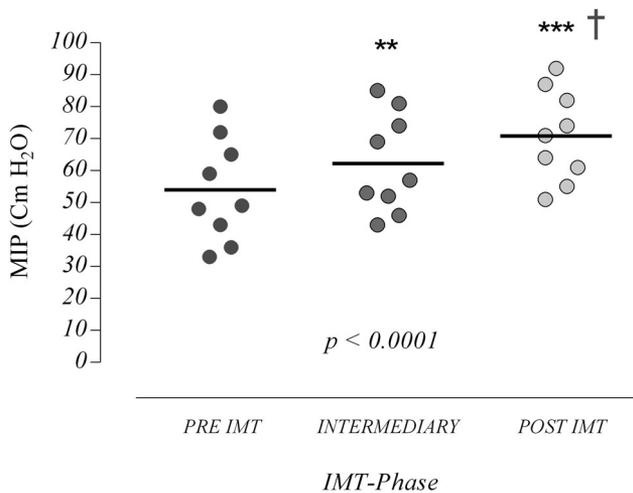


Figure 2. Change in MIP from baseline to 5 (intermediary) and 10 IMT sessions. ** $p < 0.01$ intermediary vs. pre-IMT; *** $p < 0.001$ post vs. pre IMT; † $p < 0.05$ post IMT vs. intermediary.

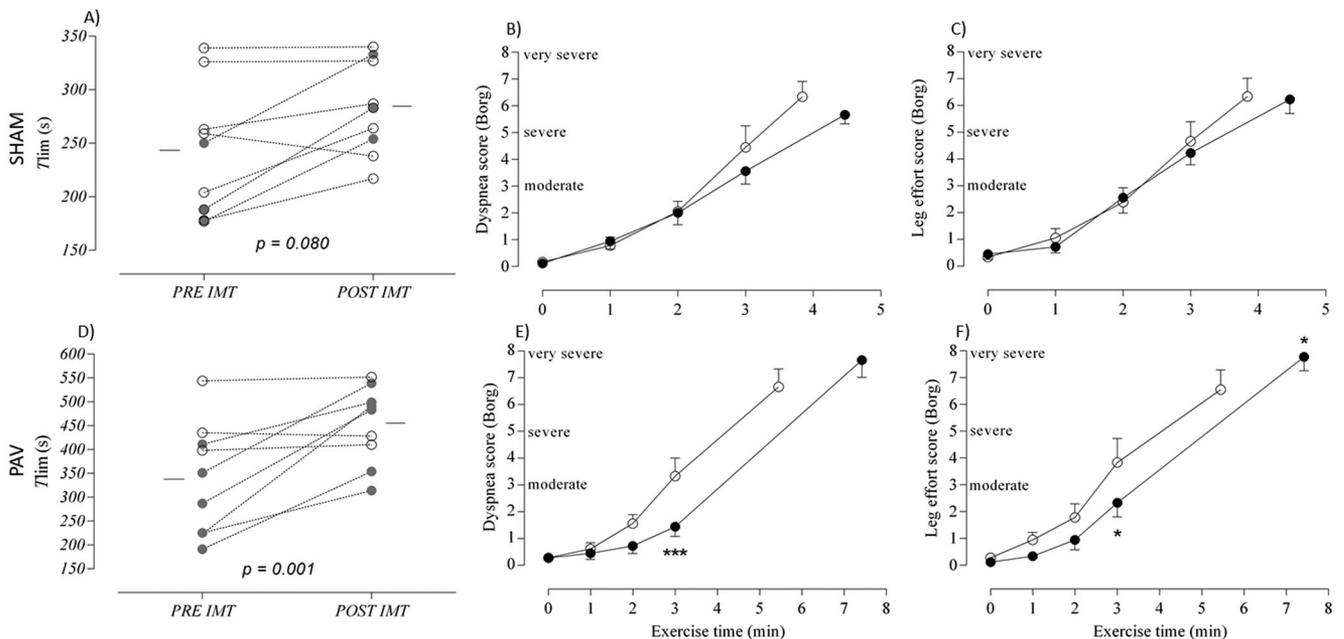


Figure 3. Panel representing individual T_{lim} change after IMT for SHAM (A) and PAV (D). Dyspnea scores (B and E) and leg effort sensation (C and F) are shown throughout exercise, respectively for SHAM and PAV. Abbreviations: IMT = inspiratory muscle training; SHAM = control ventilation; PAV = proportional assisted ventilation; small grey closed circles in (A) and (D) represent subjects with higher than 33% increase in T_{lim} . Closed circles and open circles in (B), (C), (E) and (F) represent IMT + PAV and PAV alone, respectively.

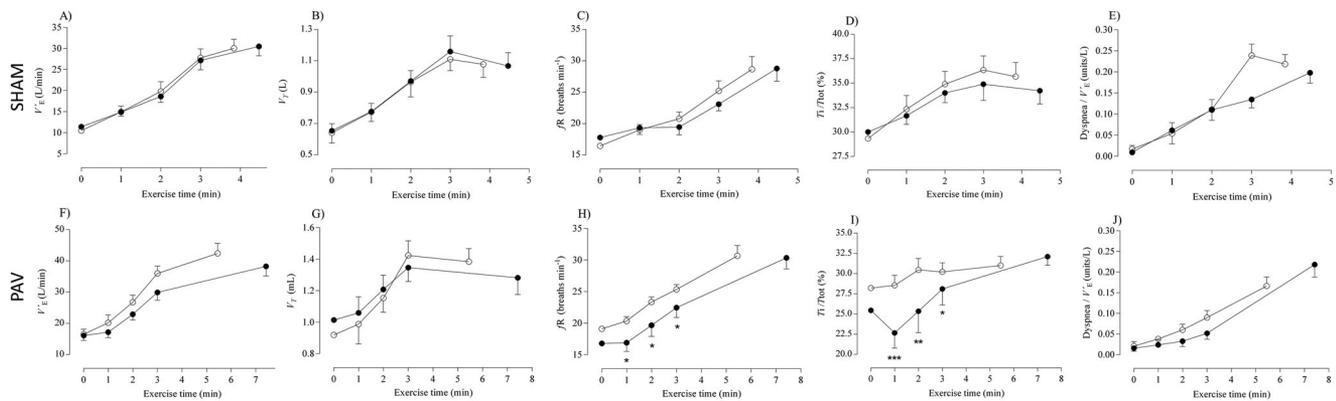


Figure 4. Respiratory pattern throughout exercise second IMT treatment (pre vs. post) for SHAM (above) and PAV (below). Closed circles and open circles represent IMT + PAV and PAV alone, respectively. * $p < 0.05$ pre vs. post IMT isotime; ** $p < 0.01$ pre vs. post IMT isotime; *** $p < 0.001$ pre vs. post IMT isotime.

sensory changes, found by other authors [27–30]. Hemodynamic parameters (heart rate, cardiac output, and systemic arterial pressure) seem to be significantly modified mostly in an NIV-assisted aerobic training scenario, probably because these parameters depend on chronic adjustments in the autonomic nervous system, that occur mainly during global physical training [31].

Effects of isolated IMT

Although a small number of subjects did not demonstrate improvement in T_{lim} after IMT alone (SHAM effect), there was an overall main-effect for IMT on T_{lim} after considering both PAV/SHAM and IMT analysis. A previous meta-analysis showed no homogeneous improvement in the IMT group compared with the control group, and subsequent random effect models did not reach statistical significance for endurance exercise capacity after IMT [32], although a previous systematic review showed significant results for six-minute walk distance [33]. Of note, despite the absence of a control group for IMT, there was a substantial average increase in MIP after 10 sessions, equivalent to previously described.

Effects for combined IMT and PAV

In the within PAV modality comparison, IMT before the utilization of PAV resulted in important changes. According to our hypothesis, there was an expected additive effect of IMT on PAV, with a reduction in dyspnea and leg fatigue scores throughout the exercise. Several proposed favourable mechanisms are shared between NIV and IMT and may have provided optimization of PAV. For example, (i) reduction in neural drive and improvement in breathing pattern [5–10], (ii) better neural processing of dyspnea and favourable respiratory muscle recruitment pattern [3,25,34], and (iii) reduction in respiratory muscle energy demands and increased energy supplies to peripheral muscles [3,11,12].

Several studies with PAV have consistently shown variable f_R and V_T recruitment compared to SHAM, resulting in variable V_E effects [27,28,35]. The addition of IMT to PAV led to a reduction in f_R and T_i/T_{tot} throughout exercise and lower V_T/T_i at T_{lim} , compared to PAV alone, following

lower V_E at T_{lim} when compared to the control condition; this suggests that, in addition to respiratory muscle support and reduction in ventilatory-drive, characteristically described for PAV, there was adoption of a respiratory pattern favourable to mitigation of neuroventilatory uncoupling, as a consequence of previous IMT.

Limitations of the study

Some limitations of this study have already been discussed. We add that despite the small number of individuals, the sample calculation for a design of repeated measures showed sufficient power for analysis. Undoubtedly, although the IMT time-course was shorter than generally recommended, 10 sessions were enough to significantly increase IMT and T_{lim} in this study. Another limitation refers to the use of PAV, which is a costly NIV technology, with an individualized time-consuming technique. However, our goal was to describe a concept of favourable overlapping effects using NIV and IMT and we believe that less costly and simpler technologies such as CPAP or BiPAP may have better results with a longer IMT time-course. We chose baseline MIP < 100 cmH₂O as an entry criterion to the study owing to the restricted operational range of the custom-built linear-load Threshold[®] devices for muscle training (Supplementary material Figure S1), which do not support training pressure setting > 82 cm H₂O. Larger baseline MIP (> 100 cmH₂O) obviously demands training pressure settings > 80 cm H₂O (80% of MIP). Accordingly, this limitation could be theoretically overcome beyond this proof-of-concept study.

Clinical implications

In this study, potentiation of NIV-supported exercise by a short time-course IMT were described. This concept opens a window for subjects with very-limited COPD exercise tolerance to achieve adequate levels of aerobic physical training. Future studies may also clarify better whether individuals who do not respond appropriately with increased tolerance to exercise from NIV, or even deteriorate, could respond after IMT.

Conclusions

The addition of IMT prior to a PAV-supported aerobic bout potentiates exercise tolerance and dyspnea relief and induces favourable changes in the ventilatory pattern in severe COPD during high-intensity training. Future studies with shorter or longer respiratory training schedules before acute NIV interventions and more detailed physiological invasive measurements are warranted to better understand this promising association.

Acknowledgments

The authors would like to thank Phillips Respiration, Inc. for supporting this work by providing the noninvasive V60 apparatus.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant in the public, commercial, or not-for-profit sectors. However, it was supported by the Post-Graduate Program on Health and Development in West Central Region and Federal University of Mato Grosso do Sul (Brazil)

Data availability statement

The data are available upon request.

Specific author contributions

Rodrigo Koch: Data Collection, manuscript preparation, analysis of data and review; Tiago Augusto: Literature search, manuscript preparation, and review; Alessandro Ramos: Literature search, data collection, manuscript preparation, and review; Paulo Müller: Study design, literature search, data collection, analysis of data, manuscript preparation, and review.

Ethics

The author and coauthors have contributed substantially to this original work and approved the final submission. This work is not being considered for publication, in whole or in part, in another journal, book or conference proceedings and the author and coauthors have no conflicts of interest. The author and coauthors reviewed the final stages of the manuscript.

References

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700214. DOI:10.1183/13993003.00214-2017
- Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743–751. DOI:10.1164/rccm.200707-1011OC
- Charususin N, Dacha S, Gosselink R, et al. Respiratory muscle function and exercise limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):67–79. DOI:10.1080/17476348.2018.1398084
- O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2007;4(3):225–236. DOI:10.1080/15412550701480455
- Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):102–115. DOI: 10.4187/respcare.06635.
- Amann M, Regan MS, Kobitary M, 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–R324. DOI:10.1152/ajpregu.00183.2010
- Langer D, Ciavaglia CE, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol*. 2018;125(2):381–392. DOI:10.1152/jappl-physiol.01078.2017
- Charususin N, Gosselink R, McConnell A, et al. Inspiratory muscle training improves breathing pattern during exercise in COPD patients. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1261–1264. DOI:10.1183/13993003.01574-2015
- Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1119–1128. DOI:10.1183/09031936.06.00105205
- Duiverman ML, Huberts AS, van Eykern LA, et al. Respiratory muscle activity and patient-ventilator asynchrony during different settings of noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: does high inspiratory pressure lead to respiratory muscle unloading? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:243–257. DOI:10.2147/COPD.S119959
- Vitacca M, Ambrosino N. Non-invasive ventilation as an adjunct to exercise training in chronic ventilatory failure: a narrative review. *Respiration*. 2019;97(1):3–11. DOI:10.1159/000493691
- Ambrosino N, Cigni P. Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):14. DOI:10.1186/s40248-015-0008-1
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1491–1497. DOI:10.1164/rccm.200202-075OC
- Tanaka T, Basoudan N, Melo LT, et al. Deoxygenation of inspiratory muscles during cycling, hyperpnoea and loaded breathing in health and disease: a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):554–565. DOI:10.1111/cpf.12473
- Vogiatzis I, Athanasopoulos D, Habazettl H, et al. Intercostal muscle blood flow limitation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1105–1113. DOI:10.1164/rccm.201002-0172OC
- Moreno AM, Toledo-Arruda AC, Lima JS, et al. Inspiratory muscle training improves intercostal and forearm muscle oxygenation in patients with chronic heart failure: evidence of the origin of the respiratory metaboreflex. *J Card Fail*. 2017;23(9):672–679. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.05.003
- ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624. DOI:10.1164/rccm.166.4.518
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719–727. DOI: 10.1590/S0100-879X1999000600007
- Müller PT, Christoforetti G, Koch R, et al. CPAP and EPAP elicit similar lung deflation in a non-equivalent mode in GOLD 3–4 COPD patients. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1598–1606. DOI:10.1111/crj.12716
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. DOI:10.1183/09031936.05.00034805
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. Executive summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide

- uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.E0016-2016
22. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406. DOI:10.1590/S1806-37132007000400008
 23. Neder JA, Andreoni S, Peres C, et al. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729–737. DOI:10.1590/S0100-879X1999000600008
 24. Müller PT, Nogueira JZ, Augusto TR, et al. Faster oxygen uptake, heart rate and ventilatory kinetics in stepping compared to Cycle ergometry in COPD patients during moderate intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 201944(8):879–885. DOI:10.1139/apnm-2018-0662
 25. Menadue C, Piper AJ, van't Hul AJ, et al. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007714. DOI:10.1002/14651858.CD007714.pub2
 26. Moga AM, de Marchie M, Saey D, et al. Mechanisms of non-pharmacologic adjunct therapies used during exercise in COPD. *Respir Med.* 2012;106(5):614–626. DOI:10.1016/j.rmed.2012.01.006
 27. Dolmage TE, Goldstein RS. Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest.* 1997;111(4):948–954. DOI:10.1378/chest.111.4.948
 28. Borghi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CB, et al. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology.* 2009;14(4):537–544. DOI:10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x
 29. Bianchi L, Foglio K, Pagani M, et al. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J.* 1998;11(2):422–427. DOI:10.1183/09031936.98.11020422
 30. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):853–859. DOI:10.1136/thorax.57.10.853
 31. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, et al. Physical training and non-invasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care.* 2014;59(5):709–717. DOI:10.4187/respcare.02626
 32. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J.* 2011;37(2):416–425. DOI:10.1183/09031936.00031810
 33. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med.* 2008;102(12):1715–1729. DOI:10.1016/j.rmed.2008.07.005
 34. Ovechkin AV, Sayenko DG, Ovechkina EN, et al. Respiratory motor training and neuromuscular plasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;229:59–64. DOI:10.1016/j.resp.2016.04.003
 35. Carrascossa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A, et al. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15(8):1185–1191. DOI:10.1111/j.1440-1843.2010.01846.x

Pulmonary Arterial Pressure Changes Under Dobutamine Stress Echocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD Subjects

Ana Christina Wanderley Xavier^{1,2}, Rodrigo Koch¹, Leandro Steinhorst Goelzer¹, Paulo T Muller¹ 

¹Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil; ²Echocardiography Unit, Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil

Correspondence: Paulo T Muller, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, Campo Grande, CEP:79080-090, Brazil, Tel +55-67 33453149, Fax +55-67 33453049, Email paulo.muller@ufms.br

Purpose: Non-anemic iron deficiency (NAID) is common in COPD, and could induce functional/structural changes in the pulmonary vascular bed. Thus, we aimed to study, during resting and ambient oxygen conditions, the systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) changes during dobutamine stress echocardiography (DSE) for NAID+ compared to NAID- subjects with COPD.

Patients and Methods: We analyzed 24 patients with COPD and evaluated their clinical parameters, including lung function and serum iron profile, followed by the changes in the sPAP under DSE.

Results: Ten subjects with NAID+ were compared with fourteen NAID- subjects for sPAP measurement. At baseline, only left atrial volume was significantly different between groups (30 ± 4 vs 23 ± 5 mL \cdot m²), respectively (p-value=0.002). For the right side, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was similar between-groups (22 ± 2 vs 20 ± 4 , p-value >0.05), at baseline. The sPAP (mmHg) changes were also not significantly different between groups (pre 32 ± 14 vs peak 48 ± 14 for NAID+ and pre 29 ± 7 vs peak 43 ± 10 for NAID-, Group p-value=0.400, Time p-value <0.0001, and Interaction p-value=0.606).

Conclusion: COPD subjects with NAID do not show increased sPAP responses during DSE, compared with iron-replete subjects.

Keywords: COPD, iron deficiency, pulmonary hypertension, stress echocardiography

Introduction

Non-anemic iron deficiency (NAID) is a common metabolic disorder, affecting between 18% and 48% of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).^{1,2} Among the known pulmonary vascular effects of NAID are intracellular oxidative stress dysregulation,³ pulmonary arterial smooth muscle proliferation,⁴ and hyperreactive hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV).⁵ Thus, NAID could be associated with increased systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) under resting conditions in COPD subjects.⁶ Hypoxia (and iron deficiency) could stabilize the hypoxia induced factor 1- α and trigger HPV.^{4,5} In spite of this, little attention has been given to the hemodynamic effects involved in the pulmonary vascular bed in COPD subjects with NAID; in fact, COPD subjects are prone to abnormal increases in sPAP under certain conditions, eg, exacerbations, sleep-associated hypoxemia or exercise.⁷

NAID has been associated with lower physical activity and exercise capacity in COPD.^{2,8} Moreover, iron supplementation led to increased exercise capacity.⁹ In “healthy” people with NAID, iron supplementation led to a reduction in sPAP during exercise, independently of hypoxia.⁵ As pulmonary arterial bed regulation has an important role for exercise performance, the impact of NAID for sPAP responses under increased pulmonary blood flow conditions is critical to expand our knowledge in this field.

Thus, the current study was performed primarily to explore sPAP responses in COPD with or without NAID, under dobutamine stress echocardiography (DSE), with the main hypothesis of a significantly higher increase in sPAP under

DSE in the NAID group compared to the iron-replete group. The secondary endpoint was baseline left and right ventricular performance differences between the groups.

Methods

This is an observational, single-center, parallel-group and prospective study, including patients from March to December 2021. The subjects were recruited at the COPD clinic from the University Hospital (HUMAP) after local Ethics Committee on Research Involving Human Beings approval, from the Federal University of Mato Grosso do Sul (number 20527619.2.0000.0021), and all patients provided written informed consent. Subjects were invited to participate during two visits. The first visit was intended to verify inclusion/exclusion criteria, blood analysis, and lung function tests. The second visit was scheduled for the DSE.

Inclusion criteria were COPD subjects with at least two months stable disease and with optimized bronchodilator therapy. Exclusion criteria included chronic oxygen therapy, previous myocardial infarction, anemia (<12 g% for woman and <13 g% for men),¹⁰ serious cardiac arrhythmia, non-effective increase in heart rate during DSE, and intercurrent comorbidities, such as bronchial asthma, thyroid pathology, heart failure, neoplasia, lung resection, uncontrolled hypertension, or diabetes. The criteria for NAID in COPD subjects are controversial and there is no global consensus.^{2,6,10} Notwithstanding, we used the most accepted criteria for COPD, including functional and definitive NAID; Definitive NAID was defined as a ferritin level lower than 100 ng/mL and functional NAID included subjects with a ferritin level between 100 and 299 ng/mL and transferrin saturation (TS) <20%. Lung function included pre- and post-bronchodilator spirometry and the carbon monoxide diffusion capacity, both following the ERS/ATS criteria¹¹ and Brazilian predictive values.^{12,13}

The standard and stress echocardiography were performed in a climatized room; two-dimensional, M-mode, and Doppler echocardiography were performed according to the American Society of Echocardiography.¹⁴ The subjects were admitted during the morning and under food fasting. A venous line catheter was inserted in the median basilic vein. Images and parameters were collected with a standard device (EPIQ 7C, Philips, USA). The initial examination consisted of the left ventricular (LV) measures, including the left atrial indexed volume (LAV). LV ejection fraction was measured by the Teichholz and Simpson methods. In addition, LV diastolic function was performed by tissue and pulsed-Doppler echocardiography. Detailed methods for assessment of LV diastolic function have been previously published,¹⁵ and included: (i) peak velocity of early diastole (E), peak atrial contraction velocity (A), and the E/A ratio, obtained by pulsed-wave Doppler on the mitral valve; (ii) Tissue pulsed-wave Doppler of the septal and lateral portions of the mitral annulus in diastole (E') and the E/E' ratio. The baseline and peak tricuspid reflux velocity (TRV) were obtained through continuous-wave Doppler at the right ventricle (RV) inlet, and the sPAP was measured by the peak gradient between the RV and the right atrium from the peak TRV, after right atrium pressure (RAP) acquisition and using the Bernoulli equation ($sPAP = (TRV)^2 + RAP$). RAP was estimated from the inferior vena cava diameter and collapsibility. Right ventricular systolic function was assessed at baseline with the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). All patients underwent continuous dobutamine infusion, under continuous monitoring of systemic arterial pressure (SAP), heart rate (HR), and peripheral oximetry (SpO₂) (DIXTAL DX 25215, Dixtal, 2008). Dobutamine was increased at increments of 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ at 3-min intervals up to a maximum of 40 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, seeking to achieve 85% of the maximal predicted HR. In order to reach the predicted submaximal HR, we also used handgrip exercise and atropine (up to a maximum dose of 2 mg), from the dobutamine dose of 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.¹⁶ The echocardiography was performed by a cardiologist-sonographer, blinded for blood analysis results, with wide experience in COPD echocardiograms. Thus, all records were considered technically acceptable.

All data are presented as mean \pm SD. For prediction of the minimum sample size, we used recently published data on reliability of sPAP through DSE.¹⁷ Considering a between-subjects average ferritin difference of 100 ng/mL, and a within-subject mean \pm SD difference of -1.2 ± 8.0 mmHg for peak sPAP, 10 subjects in each group are necessary to reach a power of 0.8, in a two-tailed study, with significance adjusted for a p-value <0.05, in a two-way repeated measure ANOVA design. Categorical variables were submitted to the Fisher statistical approach and the Shapiro–Wilks method was used to evaluate the distribution profile of the sample. In addition, the Student t or Mann–Whitney *U*-tests were performed where appropriate for group comparisons.

Results

Twenty-four subjects were eligible and performed all the tests. Ten NAID+ and fourteen NAID- subjects were evaluated for primary and secondary endpoints. The subjects (mean±SD) were aged 65±11 vs 66±9 years, respectively, and were similar for gender, body mass index (BMI), Charlson Comorbidity Index (CCI), and smoking status (p-value >0.05 for all, Table 1). Similarly, FEV₁ (47±19 vs 48±13%predicted) and frequency of comorbidity/medication use were not significantly different between groups (p-value >0.05 for all, Table 1).

For the LV evaluation, only the LAV index (mL·m²) was significantly different for NAID+ vs NAID- subjects (30±4 vs 23±5 respectively, p-value=0.002, Table 1). Tissue Doppler E' lateral (cm/s) was marginally non-significant between-groups (11±4 vs 8±2, p-value=0.07, Table 1). For the right side, TAPSE (mm) was similar between-groups at baseline (22±2 vs 20±4, p-value >0.05, Table 1). The sPAP changes (baseline-to-peak, mmHg) were also not significantly different between-groups (pre 32±14 vs peak 48±14 for NAID+ and pre 29±7 vs peak 43±10 for NAID-, Group p-value=0.400, Time p-value <0.0001, and Interaction p-value=0.606, Table 2 and Figure 1B). HR, TRV, and SAP responses were also

Table 1 Clinical Features, Blood Analysis, Lung Function, and TT Echocardiography for Selected Data. Comparative Data Between COPD with and without NAID

Data	NAID + (n=10)	NAID - (n=14)	p-value
Clinical features			
Age(yrs)	65±11	66±9	0.655
Gender M/F (n)	4/6	5/9	0.990
BSA (m ⁻²)	1.7±0.1	1.8±0.2	0.528
BMI (kg m ⁻²)	27±5.0	27±5.7	0.886
Smoking (p/y)	49±40	45±34	0.930
CCI (score)	3.5±1.1	3.9±1.1	0.454
Blood analysis			
Hb (g/dL)	14±2	15±2	0.614
Serum Iron (µg/dL)	71±31	94±25	0.004
Ferritin (ng/mL)	113±92	368±258	0.001
Transferrin Sat (%)	20±7	30±9	0.003
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.4	0.9±0.2	0.912
Glucose (mg%)	101±20	133±67	0.374
Glicosilated Hb (%)	6.1±0.9	6.7±2.0	0.800
Lung function			
FEV1 (% pred)	47±19	48±13	0.930
FVC (% pred)	80±13	81±15	0.891
FEV1/FVC (%)	44±13	47±12	0.668
DLco (% pred)	37±6	47±6	0.060
DLco/VA (% pred)	61±13	72±21	0.476
TT Echocardiography			
LV Ejection fraction (%)	66±4	65±5	0.354
TAPSE (mm)	22±3	20±4	0.229
LAV index (mL/m ²)	30±4	23±5	0.002
E/A	0.8±0.3	0.9±0.4	0.496
TD E' lateral (cm/s)	11±4	8±2	0.070
E/E'	9.4±6.6	8.7±3.2	0.578
Comorbidity			
SA Hypertension (%)	70	57	0.678
Diabetes Mellitus (%)	10	28	0.357
Coronariopathy (%)	20	0	0.550
Dislipidemia (%)	70	50	0.421

(Continued)

Table 1 (Continued).

Data	NAID + (n=10)	NAID - (n=14)	p-value
Medications			
SABA (%)	60	29	0.211
LABA (%)	70	79	0.665
LAMA (%)	40	29	0.663
IC (%)	60	78	0.392

Note: Significant $p < 0.05$ comparing NAID+ vs NAID-. Statistically significant if p -value < 0.05 .

Abbreviations: BSA, body surface area; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; DL_{CO} , diffusing capacity for carbon monoxide; FEV_1 , forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; FEV_1/FVC , ratio on forced expiratory volume in 1 s and forced vital capacity; LV, Left ventricular; IC, inspiratory capacity; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LAV, Left atrial volume; E/A, peak velocity of early diastole/peak atrial contraction velocity; E/E', peak velocity of early diastole/peak atrial contraction velocity/Tissue pulsed-Doppler of the lateral portions of the mitral annulus in diastole; LABA, long-acting β_2 -agonist long-action betamimetic antagonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; SABA, short-action betamimetic antagonist.

Table 2 Cardiovascular and Oxygenation Results for Dobutamine Stress Echocardiography

Variables	NAID + (n=10)		NAID - (n=14)		p value	p value	p value
	Baseline	Peak	Baseline	Peak	Group	Time	Interaction
HR (beat min^{-1})	72 \pm 13	138 \pm 9	71 \pm 13	146 \pm 13	0.396	<0.0001	0.171
SpO ₂ (%)	92 \pm 5	93 \pm 5	94 \pm 4	95 \pm 2	0.195	<0.0001	0.625
SAP, mm Hg	143 \pm 22	147 \pm 26	137 \pm 19	149 \pm 27	0.818	0.091	0.425
TRV, cm s^{-1}	2.5 \pm 0.5	3.2 \pm 0.5	2.4 \pm 0.4	3.1 \pm 0.4	0.540	<0.0001	0.797
sPAP, mmHg	32 \pm 14	48 \pm 14	29 \pm 7	43 \pm 10	0.400	<0.0001	0.606

Note: Statistically significant if p -value < 0.05 .

Abbreviations: HR, Heart rate; SpO₂, peripheral oximetry; SAP, Systolic arterial pressure; TRV, Tricuspid regurgitation velocity; sPAP, Systolic pulmonary arterial pressure; NAID, Non-anemic iron deficiency.

not significantly different ($p > 0.05$ for both, Table 2 and Figure 1A, C and D). Of note, SpO₂ increased significantly for the two groups over time (p -value < 0.0001 , Table 2).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to assess sPAP changes under DSE in COPD subjects with NAID. Our preliminary results do not support a role for NAID in increases in sPAP under clinically stable, ambient oxygen, and resting conditions. Further evaluations during exercise are warranted to understand the role of NAID in the pulmonary vascular bed as a limiting factor for exercise intolerance, independently of well-established peripheral muscle impairment due to NAID.

DSE is underused for evaluation of the sPAP responses in COPD. Recently, DSE has been used to detect occult pulmonary arterial hypertension in the presence of normal sPAP under standard echocardiography, with satisfactory diagnostic accuracy compared to invasive methods.¹⁸ DSE has the advantage that it can be administered to patients unable to perform exercise. However, in the COPD population, exercise has the advantage of triggering (I) unambiguous hypoxemia, or, at least, (II) a fall in the pO₂ of venous blood during exercise, that might act as a stimulus to HPV, which is possibly exacerbated in the presence of iron deficiency.⁵

Our study was not designed to detect the incidence of PAH in COPD with NAID; thus, the small sample of our study preclude conclusions that could confirm the results of Plesner et al with regard to the increased frequency of PAH in COPD with NAID under standard echocardiography and resting conditions.⁶ Considering a TRV > 2.90 m/s diagnostic for PAH,⁶ both groups had the same frequency of baseline PAH (~20%). We should consider, however, that in the Plesner et al study, the authors included only COPD subjects with definitive NAID (Ferritin < 100 ng/mL).⁶

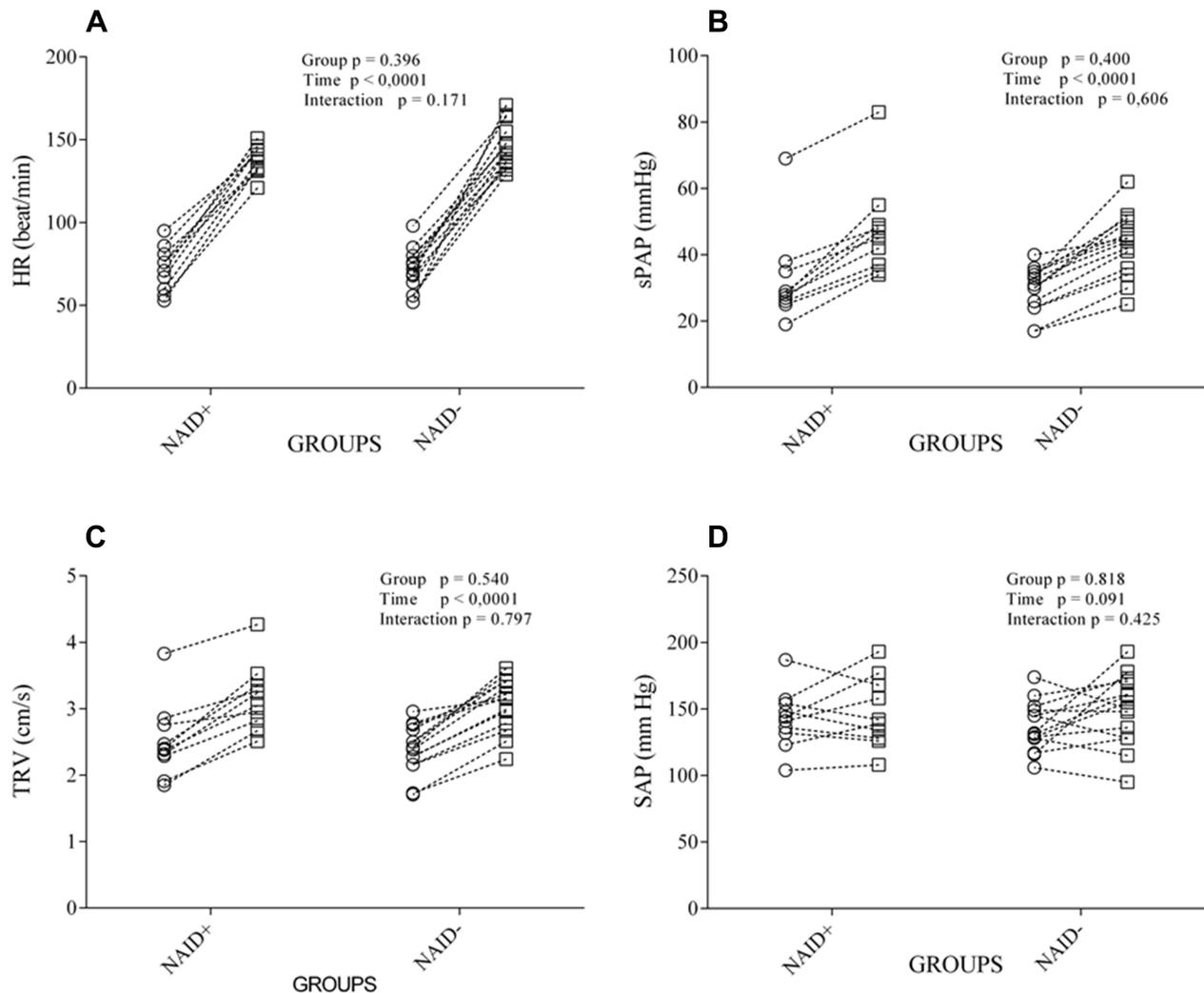


Figure 1 Baseline-to-peak DSE results for heart rate (HR, **(A)**), systolic pulmonary arterial pressure (sPAP, **(B)**), tricuspid regurgitation velocity (TRV, **(C)**), and systemic blood pressure (SAP, **(D)**) according to the groups. Circles=baseline and squares=peak.

The finding of an increased LAV in the NAID+ group is difficult to evaluate, considering the small number of subjects and absence of invasive measurements. Although iron deficiency could induce myocardial energetic disturbance secondary to mitochondrial dysfunction, inducing reduced ventricular reserve,¹⁹ a previous study did not show abnormal cardiac filling pressures in NAID+ subjects.²⁰ Moreover, TAPSE, SAH frequency, and LV diastolic function were all similar in both groups. As limitations of this study, we point out the small number of subjects, and the possibility of overestimation of NAID diagnosis owing to the inclusion of functional NAID.⁶ In addition, pharmacologically induced maximal heart rate under DSE does not characterize the complex mechanisms of exercise intolerance. However, a tachycardia-related increase in sPAP under DSE could predict occult pulmonary arterial hypertension,²¹ eventually even highly correlated with invasive methods.¹⁸ Of note, subjects with “early” pulmonary arterial hypertension but yet with normal or near-normal resting hemodynamics, could present with an abnormal PAP when stressed by an increase in pulmonary blood flow.^{22,23}

As a preliminary conclusion, NAID in COPD subjects does not induce increased sPAP responses under resting conditions and during dobutamine stress echocardiography. Future studies should include exercise with invasive or non-invasive methods for better understanding of the impact of NAID on pulmonary arterial resistance and its contribution to exercise limitation.

Data Sharing Statement

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical Approval

This study follows ethical standards recommended by the revised statement of Helsinki and the Ethics Committee on Research Involving Human Beings from the Federal University of Mato Grosso do Sul (Approval number 20527619.2.0000.0021). All patients provided written informed consent.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding

This study was supported by Post-Graduate Program on Health and Development in West Central Region at Federal University of Mato Grosso do Sul (Brazil) and was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Nickol AH, Frise MC, Cheng HY, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open*. 2015;5(7):e007911. doi:10.1136/bmjopen-2015-007911
2. Barberan-Garcia A, Rodríguez DA, Blanco I, et al. Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology*. 2015;20(7):1089–1095. doi:10.1111/resp.12591
3. Pérez-Peiró M, Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pi A, et al. Iron replacement and redox balance in non-anemic and mildly anemic iron deficiency COPD patients: insights from a clinical trial. *Biomedicines*. 2021;9(9):1191. doi:10.3390/biomedicines9091191
4. Lakkhal-Littleton S, Crosby A, Frise MC, et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(26):13122–13130. doi:10.1073/pnas.1822010116
5. Cheng HY, Frise MC, Curtis MK, et al. Intravenous iron delivers a sustained (8-week) lowering of pulmonary artery pressure during exercise in healthy older humans. *Physiol Rep*. 2019;7(13):e14164. doi:10.14814/phy2.14164
6. Plesner LL, Schoos MM, Dalsgaard M, et al. Iron deficiency in COPD associates with increased pulmonary artery pressure estimated by echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2017;26(1):101–104. doi:10.1016/j.hlc.2016.04.020
7. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: the silent component. *Respirology*. 2016;21(6):984–994. doi:10.1111/resp.12772
8. Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, et al. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:211–214. doi:10.2147/COPD.S182700
9. Santer P, McGahey A, Frise MC, et al. Intravenous iron and chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000577. doi:10.1136/bmjresp-2020-000577
10. Pizzini A, Aichner M, Sonnweber T, Tancevski I, Weiss G, Löffler-Ragg J. The significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. *Int J Med Sci*. 2020;17(14):2232–2239. doi:10.7150/ijms.46163
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
12. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406. doi:10.1590/s1806-37132007000400008
13. 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. doi:10.1590/S0100-879X1999000600008
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;8(12):1440–1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005
15. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, 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. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1021–1041. doi:10.1016/j.echo.2007.07.003
17. Pergola V, Previtero M, Lorenzoni G, et al. Feasibility and role of right ventricular stress echocardiography in adult patients. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(2):68–72. doi:10.4103/jcecho.jcecho_4_21
18. Rallidis LS, Papangelopoulou K, Makavos G, Varounis C, Anthi A, Orfanos SE. Low-dose dobutamine stress echocardiography for the early detection of pulmonary arterial hypertension in selected patients with systemic sclerosis whose resting echocardiography is non-diagnostic for pulmonary hypertension. *J Clin Med.* 2021;10(17):3972. doi:10.3390/jcm10173972
19. Martens P, Claessen G, Van De Bruaene A, et al. Iron deficiency is associated with impaired biventricular reserve and reduced exercise capacity in patients with unexplained dyspnea. *J Card Fail.* 2021;27(7):766–776. doi:10.1016/j.cardfail.2021.03.010
20. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):806–808. doi:10.1002/ejhf.938
21. Lau EM, Vanderpool RR, Choudhary P, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of pressure-flow relationships of the pulmonary circulation. *Chest.* 2014;146:959–966. doi:10.1378/chest.13-2300
22. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):881–886. doi:10.1164/rccm.200904-0563OC
23. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(2):151–157. doi:10.1164/rccm.200806-953OC

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>