

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA  
REGIÃO CENTRO-OESTE

LEANDRO STEINHORST GOELZER

**FUMANTES SINTOMÁTICOS SEM DPOC COM SUSPEITA DE DOENÇA  
MICROVASCULAR PULMONAR ASSOCIADA AO TABACO E TRATAMENTO  
COM SILDENAFILA: UM ESTUDO CRUZADO, DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO**

CAMPO GRANDE

2022

**FUMANTES SINTOMÁTICOS SEM DPOC COM SUSPEITA DE DOENÇA  
MICROVASCULAR PULMONAR ASSOCIADA AO TABACO E TRATAMENTO  
COM SILDENAFILA: UM ESTUDO CRUZADO, DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Respostas ao Exercício e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller

CAMPO GRANDE

2022



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

Aos treze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e dois, às catorze horas, 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 Müller (UFMS), Danilo Cortozi Berton (UFRGS), Hamilton Domingos (CEM), Jaqueline Ribeiro Scholz (INCOR) e Rondon Tosta Ramalho (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: **LEANDRO STEINHORST GOELZER**, CPF 60770090168, 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 **"FUMANTES SINTOMÁTICOS SEM DPOC COM SUPEITA DE DOENÇA MICROVASCULAR PULMONAR ASSOCIADA AO TABACO E TRATAMENTO COM SILDENAFILA: UM ESTUDO CRUZADO, DUPLOCEGO E RANDOMIZADO"** e orientação de Paulo de Tarso Guerrero Müller. 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 Müller (Interno)	APROVADO	
Dr. Albert Schiaveto de Souza (Interno)(Suplente)		
Dr. Danilo Cortozi Berton (Externo)	APROVADO	B
Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa (Interno)(Suplente)		
Dr. Hamilton Domingos (Externo)	APROVADO	
Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz (Externo)	APROVADO	
Dr. Rondon Tosta Ramalho (Interno)	APROVADO	

Documento assinado digitalmente  
JAQUELINE RIBEIRO SCHOLZ  
Data: 13/12/2022 15:22:44 -0300  
Verifique em <https://verificador.br.br>

**RESULTADO FINAL:**

Aprovação  Aprovação com revisão  Reprovação

**OBSERVAÇÕES:**

Reunidos na data definida acima, os membros titulares da banca decidiram unanimemente pela aprovação da Tese de Doutorado de Leandro Steinhorst Goelzer, após se reunirem em sala virtual fechada.

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

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluno

A Deus, criador onipotente do Universo;  
aos meus maravilhosos e exemplares  
pais Claudio (in memoriam) e Ema Elisa;  
às admiráveis avós Hilda e Herta (in  
memoriam); aos meus prodigiosos irmãos  
Adriana e Alessandro; à Helen Meire,  
esposa incrível e única; à Maria Fernanda  
e à Maria Luisa, bênçãos do Altíssimo,  
inspirações sublimes, filhas alvissareiras e  
fabulosas. Dedico a vocês a conquista  
deste magnânime e exímio compromisso.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, Pai Celestial, o dom da vida, a perspectiva de aprimorar conhecimentos a cada dia e de descobrir novos horizontes, disponibilizando pessoas singulares nesta trajetória.

À enfermeira do Setor de Ergometria Patricia Rodrigues Machado pela busca incessante por novos integrantes da pesquisa, assim como pelo constante incentivo.

À secretária Maria Inez Pereira de Queiroz, pela extraordinária e competente assistência no contato com os voluntários da pesquisa.

À excelente equipe do Núcleo de Métodos Gráficos, nas pessoas de Elaine Cristina Nobon Kawasoro, Joyce Schiemann Miyasato Leite, Adriane Lucelli Maier e Adriana Faccio.

À enfermeira Simone Zacalusni, ao enfermeiro Josival da Silva Cruz e ao servidor Odair Campos de Souza pelas inestimáveis participações nos testes pilotos.

Às enfermeiras Zenaide Rocha e Delia Esmeyre Paredes pelo carinho e atenção.

Ao funcionário Reginaldo Souza da Silva, pelo empenho e cordialidade no acolhimento dos voluntários ao Laboratório de Fisiologia do Exercício.

Ao fisioterapeuta Daniel Martins pela solicitude na cessão do programa SF-36.

À equipe do Setor de Radiologia, representada por Fabiane Fernandes Botelho, pela agilidade e prontidão nas marcações dos exames.

Ao chefe da Unidade GEP, Ulisses Masseli Dias, pela diligência na formatação dos anexos e apêndices.

Ao secretário do programa de Pós-Graduação Sr. Ademir Junior, pela solicitude e gentileza no atendimento.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação para o Desenvolvimento da Região Centro-Oeste pelos ensinamentos transmitidos ao longo do curso.

À equipe do Setor de Pneumologia, em especial ao enfermeiro Alessandro Gomes Ramos, à enfermeira Alexandra Tomasi e ao secretário Vander Márcio dos Santos Gomes pela diligência no recrutamento dos (as) pacientes.

Ao colega radiologista Leandro Basso pelo estupendo apoio na análise das tomografias de tórax, meu cordial reconhecimento.

Aos colegas da ecocardiografia, Ana Christina Wanderley Xavier Giacomini e Reiby Caetano Mustafa, pela competência e esmero nos exames realizados.

Aos colegas de doutorado, em destaque aos fisioterapeutas Tiago Rodrigues de Lemos Augusto, Rodrigo Koch e Gisele Walter Barbosa, e ao cardiologista Gerson Orro de Campos, pela transmissão de experiências nos testes cardiopulmonares em cicloergômetro, além do convívio proficiente e gentil.

Ao Prof. Dr. Gaspar Chiappa, ao Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza e à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Anamaria Mello Miranda Paniago, incentivadores incansáveis do aprimoramento científico, pelas congruentes e produtivas considerações na Banca de Qualificação.

Ao orientador e amigo Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller, mentor intelectual notável deste projeto, educador nato, minha reverência e admiração pelas experiências transmitidas, pela credibilidade e beneficência no decorrer dessa arrojada trajetória.

Enfim, um agradecimento insigne e carinhoso aos verdadeiros protagonistas deste projeto, os (as) voluntários (as), que permitiram uma vez mais a evolução da ciência. Minha eterna gratidão e deferência pela concretização desta obra.

Não sou nada; sou apenas um instrumento, um pequeno lápis nas mãos do Senhor, com o qual Ele escreve aquilo que deseja. Por mais imperfeitos que sejamos, Ele escreve magnificamente.

(Madre Teresa de Calcutá)

## RESUMO

GOELZER, L. S. **Fumantes sintomáticos sem DPOC com suspeita de doença microvascular pulmonar associada ao tabaco e tratamento com sildenafil: um estudo cruzado, duplo-cego e randomizado.** Campo Grande – MS, 2022. [Tese de Doutorado Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

**CONTEXTO:** Fumantes sintomáticos sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm maior risco de mortalidade e declínio rápido da função pulmonar, com significativa intolerância ao exercício. A doença microvascular pulmonar (DMP) surge como um mecanismo potencial para a dispneia nesse grupo. Sabe-se também que a sildenafil apresenta um efeito de vasodilatação pulmonar e periférica.

**OBJETIVO:** Caracterizar um fenótipo clínico-funcional de DMP e avaliar os potenciais efeitos benéficos da sildenafil em fumantes sintomáticos sem DPOC, com suspeita de DMP, tendo como objetivo primário o tempo máximo de tolerância ao exercício físico ( $T_{lim}$ , s). Como objetivos secundários, (i) a cinética de ajuste do consumo de oxigênio pulmonar ( $\tau\dot{V}O_{2p}$ ) e (ii) a cinética da desoxihemoglobina  $\tau[Hb]$  pela extração de oxigênio no músculo *vastus lateralis* durante testes de exercício cardiopulmonar (TECP).

**MÉTODOS:** Ensaio cruzado, duplo-cego e randomizado, controlado por placebo. Assim, 24 voluntários, divididos em um grupo tabagista (GT) e outro grupo controle (GC): GT (16 indivíduos com suspeita de DMP) e GC (8 indivíduos sem exposição ao tabagismo) foram submetidos a dois TECP de carga constante a 75% da carga máxima no TECP incremental, de forma randomizada. Cada teste era precedido da administração de sildenafil (50 mg) ou placebo por via oral uma hora antes do exercício. Monitorização metabólica para  $\tau\dot{V}O_{2p}$  e  $\tau[Hb]$  foram realizados por sistema cardiometabólico e espectroscopia de luz próxima do infravermelho (NIRS), respectivamente.

**RESULTADOS:** Sem diferença entre grupos e tratamento para  $T_{lim}$ ,  $\tau\dot{V}O_{2p}$  e  $\tau[Hb]$ .

**CONCLUSÃO:** Em fumantes sintomáticos sem DPOC, a sildenafil não teve efeito sobre o  $T_{lim}$ , a  $\tau\dot{V}O_{2p}$  e  $\tau[Hb]$  no músculo *vastus lateralis*. Não foi possível validar uma proposta de fenótipo de DMP com vasodilatador, mas a sugestão permanece como um potencial instrumento diagnóstico. (ReBEC RBR-9t6rd7).

**Descritores:** citrato de sildenafil; exercício; fumantes; rarefação microvascular.

## ABSTRACT

GOELZER, L. S. **Symptomatic smokers without COPD with suspected tobacco-associated pulmonary microvascular disease and sildenafil treatment: a randomized, double-blind, crossover study.** Campo Grande – MS, 2022. [Doctoral Thesis Federal University of Mato Grosso do Sul]

**CONTEXT:** Symptomatic smokers without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are at increased risk of mortality and rapid decline in lung function, with significant exercise intolerance. Pulmonary microvascular disease (PMD) emerges as a potential mechanism for dyspnea in this group. It is also known that sildenafil has a pulmonary and peripheral vasodilation effect.

**OBJECTIVE:** To characterize a clinical-functional phenotype of PMD and to evaluate the potential beneficial effects of sildenafil in symptomatic smokers without COPD, with suspected PMD, having as primary objective the maximum time of tolerance to physical exercise ( $T_{lim}$ , s). As secondary objectives, (i) the kinetics of adjustment of pulmonary oxygen consumption ( $\tau\dot{V}O_2$ ) and (ii) the kinetics of deoxyhemoglobin  $\tau[HHb]$  by oxygen extraction in the vastus lateralis muscle during cardiopulmonary exercise tests (CPET).

**METHODS:** A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. Thus, 24 volunteers, divided into a smoker group (SG) and another control group (CG): SG (16 individuals with suspected PMD) and CG (8 individuals without exposure to smoke) underwent two CPET with constant load at 75% of the maximum load in the incremental CPET, randomly. Each test was preceded by the administration of sildenafil (50 mg) or placebo orally one hour before exercise. Metabolic monitoring for  $\tau\dot{V}O_2$  and  $\tau[HHb]$  were performed by cardiometabolic system and near infrared spectroscopy (NIRS), respectively.

**RESULTS:** No difference between groups and treatment for  $T_{lim}$ ,  $\tau\dot{V}O_2$  and  $\tau[HHb]$ .

**CONCLUSION:** In symptomatic smokers without COPD, sildenafil had no effect on  $T_{lim}$ , the  $\tau\dot{V}O_2$  and the  $\tau[HHb]$  in the *vastus lateralis* muscle. It was not possible to validate a proposed DMP phenotype with a vasodilator, but the suggestion remains as a potential diagnostic tool (ReBEC RBR-9t6rd7).

**Descriptors:** sildenafil citrate; exercise; smokers; microvascular rarefaction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Potenciais mecanismos subjacentes à (in)tolerância ao exercício em fumantes sintomáticos e anormalidades clínicas comparativas. ....	27
Figura 2 - Fluxograma do protocolo. ....	40
Figura 3 - Exemplo de resposta biexponencial interessando a fase dinâmica e o componente lento.....	48
Figura 4 - “Overshooting” da resposta da desoxihemoglobina .....	50
Figura 5 - Fluxograma CONSORT .....	52
Figura 6 - Imagens axiais da TCAR do tórax de dois participantes do estudo .....	56

## LISTA DE PAINÉIS

Painel 1 - Efeitos comparativos sobre ventilação minuto (A), equivalente ventilatório (B), PETCO <sub>2</sub> (C), percepção de esforço respiratório (D) e pernas (E) para o GC vs. GT em vários momentos do exercício de taxa constante de alta intensidade .....	61
Painel 2 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso-exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GC (n=8).....	63
Painel 3 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso-exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GT (n=16).....	64
Painel 4 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso- exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GT (continuação, n=16).....	65
Painel 5 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GC (n=7) .....	66
Painel 6 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GT (n=15) .....	67
Painel 7 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vasto lateral no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GT (continuação, n=15).....	68

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Principais características demográficas, clínicas, laboratoriais e questionários de qualidade de vida e de atividade física habitual dos grupos .....	54
Tabela 2 - Variáveis dos testes de função pulmonar dos grupos.....	55
Tabela 3 - Principais variáveis do ecocardiograma doppler transtorácico dos grupos .....	55
Tabela 4 - Principais respostas fisiológicas e sensoriais no pico do teste de exercício cardiopulmonar incremental progressivo nos grupos .....	58
Tabela 5 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no <i>Tlim</i> .....	59
Tabela 6 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no <i>isotime</i> .....	60
Tabela 7 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil em parâmetros selecionados da cinética do consumo pulmonar de oxigênio e da desoxihemoglobina no músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade e taxa de trabalho constante dos grupos .....	62
Quadro 1 - Combinações de critérios clínicos, de função pulmonar e imagem.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACR	Aptidão cardiorrespiratória
AE	Átrio esquerdo
ALL	Atividades físicas de lazer e locomoção
AST	Área de secção transversal
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	American Thoracic Society
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD	Atividades na vida diária
CI	Capacidade inspiratória
CO	Monóxido de carbono
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CVF	Capacidade vital forçada
DCV	Doenças cardiovasculares
DL <sub>co</sub>	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DMCI	Diferença mínima clinicamente importante
DMP	Doença microvascular pulmonar
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DTFP	Diretrizes para Testes de Função Pulmonar
ECO-TT	Ecocardiograma doppler transtorácico
EFL	Exercício físico no lazer
ET	Escore total
FC	Frequência cardíaca
FEF	Fluxo expiratório forçado
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FR	Frequência respiratória
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
GOLD	Iniciativa global para DPOC
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina

HbCO	Carboxihemoglobina
HbO <sub>2</sub>	Oxihemoglobina
HbT	Hemoglobina total
[HHb]	Desoxihemoglobina
HP	Hipertensão pulmonar
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iNO	<i>Inhaled nitric oxide</i> / óxido nítrico inalado
IL	Interleucina
LAA	<i>Low attenuation area</i> / porcentagem de enfisema pulmonar
LIN	Limite inferior da normalidade
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
MRT	tempo médio de resposta
NIRS	Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAP	Pressão de artéria pulmonar
PAS	Pressão arterial sistólica
PDE5	Fosfodiesterase 5
PETCO <sub>2</sub>	Pressão expiratória final de dióxido de carbono
PIB	Produto Interno Bruto
PPVE	Parede posterior do VE
QO <sub>2</sub>	Entrega de oxigênio
RM	Ressonância magnética
SC	Superfície corporal
SCA	Síndrome coronariana aguda
SIV	Septo interventricular
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio

TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
$T_e$	Tempo expiratório
$T_i$	Tempo inspiratório
$T_{lim}$	Tempo máximo de tolerância ao exercício físico
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
TFP	Testes de função pulmonar
TNF	Fator de necrose tumoral
TSI	Índice de saturação tecidual
VC	Volume corrente
$\dot{V}CO_2$	Produção de dióxido de carbono
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
$\dot{V}_E$	Ventilação minuto
VED	Diâmetro diastólico do VE
$VEF_1$	volume expiratório forçado no primeiro segundo
$VEF_1/CVF$	Índice de <i>Tiffeneau</i>
VES	Diâmetro sistólico do VE
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono
$\dot{V}O_2$	Consumo de oxigênio
$\dot{V}O_2/FC$	Pulso de oxigênio
$\dot{V}O_{2p}$	Consumo de oxigênio pulmonar
$\dot{V}/Q$	Ventilação/perfusão
VRI	Volume de reserva inspiratório
WR	Taxa de trabalho
$\delta$	Atraso de tempo
$\tau$	<i>tau</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
	<b>Tabagismo</b> .....	<b>18</b>
	Epidemiologia atual.....	18
	Repercussão pulmonar vascular e sistêmica.....	20
	Efeitos vasculares .....	20
	Efeitos não vasculares e sistêmicos.....	21
	Repercussão na tolerância ao exercício.....	26
	Limitações centrais.....	31
	Limitações periféricas.....	32
	<b>Uso de vasodilatadores na DPOC</b> .....	<b>33</b>
	Vasodilatadores pulmonares .....	33
	Óxido nítrico.....	33
	Citrato de sildenafila.....	34
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>36</b>
	<b>Objetivo primário</b> .....	<b>36</b>
	<b>Objetivos secundários</b> .....	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>HIPÓTESES</b> .....	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
	<b>Tipo de estudo, local de pesquisa e população avaliada</b> .....	<b>38</b>
	<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>39</b>
	<b>Critérios de não inclusão</b> .....	<b>39</b>
	<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>39</b>
	<b>Delineamento da pesquisa</b> .....	<b>39</b>
	<b>Procedimentos metodológicos</b> .....	<b>42</b>
	Medidas antropométricas e características gerais.....	42
	Questionários e formulários.....	42

Testes de função pulmonar .....	43
Espirometria .....	43
Teste de difusão do monóxido de carbono .....	43
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax .....	43
Ecocardiograma doppler transtorácico .....	44
Teste de exercício cardiopulmonar incremental .....	45
Testes de carga constante .....	45
Espectroscopia de luz próxima do infravermelho.....	46
Cinética do consumo de oxigênio pulmonar .....	47
Cinética da oxigenação tecidual muscular.....	49
<b>Análise dos dados, cálculo amostral e estatística.....</b>	<b>50</b>
<b>6      RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
<b>7      DISCUSSÃO.....</b>	<b>69</b>
<b>8      IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....</b>	<b>76</b>
<b>9      LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>77</b>
<b>10     CONCLUSÃO .....</b>	<b>78</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A — Parecer consubstanciado do CEP.....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO B — Lista de informações CONSORT 2010.....</b>	<b>109</b>
<b>APÊNDICE A — Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>112</b>
<b>APÊNDICE B — Formulário prático do estudo .....</b>	<b>111</b>
<b>APÊNDICE C — Formulário para TECP incremental.....</b>	<b>112</b>
<b>APÊNDICE D — Formulário para teste de endurance.....</b>	<b>113</b>
<b>APÊNDICE E — Produção científica.....</b>	<b>114</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia do tabagismo é um preocupante problema de saúde pública, responsável por elevada mortalidade e por custos vultosos à sociedade, sendo o maior fator de risco isolado evitável para diversas patologias. Assim, fumantes com sintomas respiratórios crônicos e espirometria normal representam um grupo de particular interesse, pois apresentam características clínicas e radiográficas distintas, além de alta morbidade e significativa intolerância ao exercício (23-50%). Como alterações pulmonares subjacentes em fumantes sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), já se comprovou enfisema, aumento da resistência das vias aéreas, microangiopatia vascular pulmonar e amplo comprometimento sistêmico, incluindo redução da cinética de extração de oxigênio muscular.

Dados experimentais sugerem fortemente a doença microvascular pulmonar (DMP) como um mecanismo potencial para a dispneia em fumantes sem DPOC. Diante dessa perspectiva, evidências por técnicas de imagem (incluindo pré- e pós-administração de vasodilatador da circulação pulmonar), histopatologia da microcirculação, ineficiência ventilatória do exercício e o teste de difusão pelo monóxido de carbono (“janela da microcirculação pulmonar”) (NEDER *et al.*, 2019), formam as bases de um possível fenótipo vascular incipiente na circulação pulmonar de fumantes sem DPOC, capaz de impactar durante o exercício de alta intensidade, onde poderia revelar as limitações de recrutamento vascular, com repercussão nos sintomas de intolerância ao exercício. Porém, apesar de todas as evidências, ainda não foi testada esta hipótese para um tratamento vasodilatador, em uma população selecionada com diversos critérios, que indiquem uma provável limitação vascular oculta.

Assim, até o presente momento, não se tem conhecimento se a sildenafila, um inibidor seletivo e potente da fosfodiesterase 5 (PDE5), específica para o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), abundante nos pulmões, é capaz de promover aumento da performance do exercício, da velocidade de captação pulmonar e/ou aumento da extração periférica muscular do oxigênio. A utilização de um vasodilatador nesses indivíduos sintomáticos, com critérios para suspeita de DMP vem proporcionar a possibilidade de testar a efetividade em reduzir os sintomas, além de proporcionar uma prova conceitual sobre as repercussões do tabaco na microcirculação pulmonar.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### Tabagismo

O tabagismo é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina presente nos produtos à base de tabaco (*Nicotiana tabacum*) (BRASIL, 2016). Há diversos produtos derivados de tabaco: cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha, cigarrilha, bidi, tabaco para narguilé, rapé, fumo-de-rolô, dispositivos eletrônicos para fumar e outros. Cabe ressaltar que a disseminação da nicotina se dá para todos os tecidos do corpo, tais como pulmão, cérebro e outros. Ela também é encontrada na saliva, no suco gástrico, leite materno, músculo esquelético e no líquido amniótico (MARTINS, 2022).

De acordo com a Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11), o tabagismo integra o grupo de “transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento” em razão do uso da substância psicoativa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Ele também é considerado a maior causa evitável isolada de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

#### Epidemiologia atual

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece o tabagismo como sendo uma doença de alta prevalência desde 1986, atingindo cerca de 1,3 bilhões de usuários no mundo. Cerca de 80% deles vivem em países de baixa e média renda onde o peso das doenças e mortes relacionadas ao tabaco é maior (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Espera-se que esse número caia para 1,27 bilhão até 2025 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Sabe-se que o tabaco está relacionado a uma taxa de mortalidade acima de 8 milhões de pessoas anualmente. Mais de 7 milhões dessas mortes resultam do uso direto desse produto, enquanto cerca de 1,2 milhões é o resultado de não fumantes expostos ao fumo passivo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Além disso, o tabagismo gera um custo total global de 1,4 trilhão de dólares ao ano ou 1,8% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial (GOODCHILD; NARGIS; TURSAND'ESPAIGNET, 2018), com impactos negativos em despesas na área da saúde e

perda de produtividade devido às diversas enfermidades relacionadas, como vários tipos de câncer, doenças do aparelho respiratório e doenças cardiovasculares (DCV) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Aliás, estudos mostraram que, em comparação com não fumantes, os fumantes têm uma redução na expectativa de vida de pelo menos 10 anos, sendo os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular um culpado frequente, responsável por um terço dos óbitos (KONDO *et al.*, 2019). Além disso, fumar até mesmo um cigarro por dia está associado a um aumento de 40 a 50% no risco de desenvolver DCV (KONDO *et al.*, 2019). Um recente estudo finlandês mostrou que fumantes têm cerca de 11 vezes mais chances de desenvolver DPOC do que os não fumantes, achados que confirmam o fato bem estabelecido de que o tabagismo é o principal fator de risco para esta doença (KUNUTSOR *et al.*, 2022).

Ademais, dados alarmantes divulgados recentemente revelaram que todos os anos a indústria do tabaco custa ao mundo 600 milhões de árvores, 200.000 hectares de terra, 22 bilhões de toneladas de água e 84 milhões de toneladas de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), um prejuízo incomensurável ao meio ambiente e à sociedade (BRASIL, 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Brasil gasta cerca de R\$ 125 bilhões por ano com tratamentos de doenças decorrentes do tabaco (BRASIL, 2022b). O estudo do INCA estima que a cada R\$ 32,3 mil gastos com as estratégias das empresas de tabaco para atravancar políticas públicas de redução do tabagismo, há uma morte por DPOC, câncer de pulmão, infarto agudo do miocárdio (IAM), síndrome coronariana aguda (SCA) ou acidente vascular cerebral (AVC) atribuível ao tabagismo (BRASIL, 2021).

Embora o Brasil venha reduzindo o número total de fumantes nos últimos 13 anos, caiu 38% entre 2006 e 2019, dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), do Ministério da Saúde, apontam que 9,8% dos brasileiros ainda têm o hábito de fumar. O percentual representa cerca de 22 milhões de pessoas (BRASIL, 2021). No país, 443 pessoas morrem a cada dia por causa do tabagismo. R\$ 125 bilhões são os custos dos danos produzidos pelo cigarro no sistema de saúde e na economia e 161.853 mortes anuais poderiam ser evitadas (BRASIL, 2022b). Quanto às mortes anuais atribuíveis ao tabagismo: 37.686 correspondem à DPOC, 33.179 a doenças cardíacas, 25.683 a outros cânceres, 24.443 ao câncer de pulmão, 18.620 ao

tabagismo passivo e outras causas, 12.201 à pneumonia e 10.041 ao AVC (BRASIL, 2022b).

Estima-se que 6,2% dos fumantes brasileiros abandonaram o vício. O Norte e o Nordeste lideram a redução com 8,8% e 7,6%, respectivamente, ficando à frente da média nacional. A capital que menos reduziu foi Florianópolis (SC) com 2,3% e a que lidera o ranking é Porto Velho (RO) com 12,6% menos fumantes. O levantamento, realizado em 2020, consultou 27.077 brasileiros de todas as idades. Durante 15 anos de pesquisa, é possível perceber que houve variações no número de fumantes em cada faixa etária. Em 2006, por exemplo, a maioria tinha entre 45 e 54 anos (22,8%), seguida dos brasileiros entre 35 e 44 anos (18,7%). Já em 2020, a maior parte dos fumantes tinha entre 55 e 64 anos (12,2%) e logo após os de 25 a 34 anos (10,6%) (BRASIL, 2021).

De acordo com dados do Vigitel Brasil 2021, Campo Grande lidera o ranking dos adultos que fumam no comparativo entre as capitais brasileiras. O resultado foi de 14,5% da população. Entre os homens, o total chega a 22,2% (BRASIL, 2022a).

### Repercussão pulmonar vascular e sistêmica

#### Efeitos vasculares

A disfunção endotelial causada por oxidantes no tabaco leva à produção de agentes vasoconstritores e vasoproliferativos, culminando no remodelamento vascular, afetando principalmente as artérias pulmonares musculares. Isso se manifesta como aumento da espessura da íntima e do lúmen estreito do vaso devido à proliferação de células musculares e deposição de proteínas da matriz extracelular na íntima juntamente com neomuscularização de arteríolas pulmonares (ELBEHAIRY *et al.*, 2017). Logo, a redução do fluxo sanguíneo nos pequenos vasos sanguíneos pré-capilares pode induzir o desaparecimento dos septos alveolares, levando ao enfisema (ELBEHAIRY *et al.*, 2016). Verificou-se ainda que as vesículas de micropartículas endoteliais e os biomarcadores da apoptose capilar vascular pulmonar estavam elevados em pacientes com DPOC leve e em fumantes com função pulmonar normal, mas com redução isolada na capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) < 80% do previsto (ELBEHAIRY *et al.*, 2017).

Outra evidência indireta que sugere DMP precoce é o achado comum de diminuição desproporcional da  $DL_{CO}$  em relação à carga de enfisema macroscópico em fumantes sintomáticos (KIRBY *et al.*, 2013). Ressalta-se também que, pelo menos em modelos de roedores fumantes, alterações vasculares pulmonares com neomuscularização de artérias pré-capilares podem preceder o desenvolvimento de enfisema (FERRER *et al.*, 2009) – como proposto por Liebow há seis décadas (LIEBOW, 1959). Além disso, uma remodelação significativa das artérias pulmonares foi observada em fumantes pesados (SANTOS *et al.*, 2002). O tabagismo tem sido associado a danos endoteliais (SCHMEKEL; BLOMSTRAND; VENGE, 2013; SCHWEITZER *et al.*, 2011) e epiteliais (MADANI *et al.*, 2018): os produtos da fumaça do cigarro podem causar remodelação vascular pulmonar através de um efeito direto nas células endoteliais ou um mecanismo inflamatório (ALLAM *et al.*, 2013; BARUA *et al.*, 2002; MADANI *et al.*, 2018). Com efeito, quantidades elevadas de micropartículas endoteliais circulantes foram encontradas em fumantes (BADRNYA; BAUMGARTNER; ASSINGER, 2014; LIU *et al.*, 2014).

Clinicamente, há evidências crescentes de que um subconjunto de não fumantes com DPOC apresentam evidências de imagem de poda ou constrição microvascular (IYER *et al.*, 2016; SARUYA *et al.*, 2017) e anormalidades funcionais consistentes com as áreas de aumento da relação  $\dot{V}/Q$  (BODDULURI *et al.*, 2017; GLÄSER *et al.*, 2013; RIZZI *et al.*, 2016). Além disso, um grande estudo de base populacional mostrou a presença de aumento da artéria pulmonar na TCAR em fumantes sem DPOC (LINDENMAIER *et al.*, 2016).

#### Efeitos não vasculares e sistêmicos

As alterações pulmonares iniciais observadas em tabagistas são bastante heterogêneas, podendo apresentar sintomas como tosse, secreção pulmonar e dispneia, além de aumento da resistência das vias aéreas, enfisema pulmonar precoce e DMP (RENNARD; DRUMMOND, 2015). Por vezes, essas alterações pulmonares podem ser sutis a ponto de não preencherem os critérios para o diagnóstico da DPOC, mas podem estar acompanhadas ou não de sintomas respiratórios como tosse crônica, expectoração, dispneia e sibilos expiratórios, além de impactarem na qualidade de vida, funcionalidade e capacidade para o exercício

(FURLANETTO *et al.*, 2014; RENNARD; DRUMMOND, 2015; RODRIGUEZ-ROISIN *et al.*, 2017; SOUMAGNE *et al.*, 2016; WOODRUFF *et al.*, 2016).

No COPDGene, indivíduos com DPOC com comprometimento espirométrico leve a moderado e tabagistas com espirometria preservada, o fenótipo exacerbador frequente foi responsável por grande proporção das exacerbações totais e associado à alta mortalidade (FORTIS *et al.*, 2021). Além disso, tabagistas ativos e ex-fumantes, mesmo sem diagnóstico espirométrico de DPOC, mas que relatam sintomas respiratórios persistentes têm maior risco de mortalidade por todas as causas e declínio rápido da função pulmonar em comparação com populações de referência saudáveis. Sabe-se também que a espirometria normal em fumantes pode obscurecer a doença heterogênea das vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e sua vasculatura (ELBEHAIRY *et al.*, 2016; OH *et al.*, 2020; RODRIGUEZ-ROISIN *et al.*, 2017).

A doença das vias aéreas com sintomas brônquicos crônicos é amplamente reconhecida em fumantes sem DPOC (MARTINEZ *et al.*, 2017; RENNARD; DRUMMOND, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016). Em um grande estudo observacional (SPIROMICS), evidências de imagem de doença inicial das vias aéreas, exacerbações mais frequentes e menor tolerância ao exercício foram encontradas em atuais ou ex-fumantes sintomáticos com função pulmonar normal em comparação com não fumantes e fumantes assintomáticos com limitação do fluxo aéreo (MARTINEZ *et al.*, 2017). Vale ressaltar que cerca de 50% dos fumantes sem obstrução das vias aéreas apresentam sintomas como dispneia (REGAN *et al.*, 2015). Fumantes sintomáticos com dispneia e função pulmonar preservada podem apresentar espessamento anormalmente aumentado da parede das vias aéreas na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, sugerindo envolvimento precoce das pequenas vias aéreas (REGAN *et al.*, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016). Curiosamente, embora o espessamento da parede das vias aéreas diminua com a idade, os fumantes mantêm um maior espessamento ao longo do envelhecimento (TELENGA *et al.*, 2017). De fato, o aumento do volume de fechamento das pequenas vias aéreas e a alta resistência das vias aéreas periféricas por oscilometria de impulso podem ser observados em fumantes com dispneia aos esforços (DI MARCO *et al.*, 2017). Kirby *et al.* (2013) e Pike *et al.* (2015) usando ressonância magnética (RM) identificaram falta de homogeneidade

substancial da ventilação em ex-fumantes sem limitação do fluxo aéreo; digno de nota, isso foi espacialmente coincidente com enfisema incipiente visto na TCAR.

Ademais, há evidências limitadas de que alguns fumantes podem apresentar força e resistência muscular inspiratória reduzida (BOSTANCI *et al.*, 2019; FORMIGA; CAMPOS; CAHALIN, 2018), embora esse não seja um achado universal (ELBEHAIRY *et al.*, 2016). Devido à sensibilidade requintada do diafragma à hipóxia (LEWIS; O'HALLORAN, 2016; ZHU; *et al.*, 2005), inflamação de baixo grau (HAEGENS *et al.*, 2012) e estresse oxidativo (BARREIRO *et al.*, 2006; LAWLER; POWERS, 1998), ainda é possível que sofram as consequências do tabagismo crônico.

Grandes estudos populacionais encontraram anormalidades sutis na estrutura e função cardíaca, que podem estar mecanicamente relacionadas ao tabagismo (BERNAARDS *et al.*, 2003; GIDDING *et al.*, 1995; LAUER *et al.*, 1997; NADRUZ *et al.*, 2016; PAYNE *et al.*, 2006); digno de nota, alguns desses estudos sugeriram aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE) e incompetência cronotrópica durante o exercício (GIDDING *et al.*, 1995; LAUER *et al.*, 1997; PAYNE *et al.*, 2006). As principais anormalidades encontradas em fumantes crônicos incluem aumento da atividade autonômica (IDE; TABIRA, 2013; KOTAMÄKI, 1995; LAUER *et al.*, 1997; MENDONÇA; PEREIRA; FERNHALL, 2011), níveis elevados de catecolaminas (CHELLAND-CAMPBELL; MOFFATT; STAMFORD, 2008; LAUSTIOLA; LASSILA; NURMI, 1988), hipertensão arterial sistêmica (HAS) de repouso aguda e crônica, em grande parte relacionada com a rigidez arterial e secundária à disfunção endotelial induzida pelo tabaco (SCALLAN; DOONAN; DASKALOPOULOU, 2010), alteração do duplo produto – multiplicação da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) do exercício (PAPATHANASIOU *et al.*, 2007), disfunção diastólica do VE (BENNET *et al.*, 2010; GULEL *et al.*, 2007; LEARY, 2016; NADRUZ *et al.*, 2016; PAYNE *et al.*, 2006; TELLO *et al.*, 2005; YILMAZ *et al.*, 2007), e depressão miocárdica direta devido ao monóxido de carbono (CO) em fumantes inveterados (BYE *et al.*, 2008). A disfunção diastólica isolada do VE foi previamente associada à redução da capacidade de exercício em algumas populações (BARMAYER *et al.*, 2009; GENOVESI-EBERT *et al.*, 1994; GREWAL *et al.*, 2009). No entanto, houve apenas uma relação fraca entre disfunção VE e tolerância ao teste de esforço em fumantes sem DPOC (GREWAL *et al.*, 2009). É importante notar que não se pôde confirmar esses achados em pacientes com DPOC (MULLER *et al.*, 2018). A

regulação negativa de  $\beta$ -adrenoceptores (LAUSTIOLA; LASSILA; NURMI, 1988) e a diminuição da FC durante o exercício são adaptações descritas no tabagismo crônico (LAUER *et al.*, 1997). Por outro lado, a FC de repouso é comumente aumentada, provavelmente devido aos efeitos combinados da ação farmacológica da nicotina (TURNER; MCNICOL, 1993), aumento dos níveis circulantes de catecolaminas (CHELLAND-CAMPBELL; MOFFATT; STAMFORD, 2008; KOTAMÄKI, 1995; LAUSTIOLA; LASSILA; NURMI, 1988), efeitos moduladores na função barorreflexa (BERNAARDS *et al.*, 2003; MENDONÇA; PEREIRA; FERNHALL, 2011; PAPATHANASIOU *et al.*, 2007) e redução crônica do impulso vagal (MENDONÇA; PEREIRA; FERNHALL, 2011). Assim, taquicardia de repouso, associada à rigidez do miocárdio (GIDDING *et al.*, 1995) e disfunção diastólica (GULEL *et al.*, 2007; PAYNE *et al.*, 2006; TALUKDER *et al.*, 2011; TELLO *et al.*, 2005; YILMAZ *et al.*, 2007) podem interferir criticamente no produto tempo-pressão diastólica ideal necessário para otimizar o enchimento do VE (FISHER, 2014). De fato, o pulso de oxigênio ( $\dot{V}O_2/FC$ ), um substituto para o volume sistólico sob certas condições, foi encontrado mais baixo durante o exercício submáximo em fumantes em comparação com controles não fumantes (KOBAYASHI *et al.*, 2004).

Redução da força e/ou massa muscular tem sido descrita em fumantes (DEGENS; GAYAN-RAMIREZ; VAN HEES, 2015; KOK; HOEKSTRA; TWISK, 2012; MONTES DE OCA *et al.*, 2008; ROM *et al.*, 2012; WÜST *et al.*, 2008a); importante ressaltar que duas metanálises sugeriram um efeito independente (da inatividade física) do tabagismo na redução da massa muscular (ROM *et al.*, 2012; STEFFL *et al.*, 2015). Por outro lado, a superexcitação crônica do nervo simpático induzida pela nicotina pode contrabalançar os potenciais efeitos deletérios do tabagismo na massa muscular (MÜNDEL; JONES, 2006). A perda muscular após a exposição crônica ao tabaco em alguns fumantes pode estar relacionada ao aumento da proteólise mediada pela ubiquitina (LIU *et al.*, 2011; PETERSEN *et al.*, 2007; ROM *et al.*, 2012). Além disso, o tabagismo pode inibir as vias anabólicas e a síntese de proteínas no quadríceps (DEGENS; GAYAN-RAMIREZ, VAN HEES, 2015; MADANI *et al.*, 2018). Dados experimentais suportam mudanças no endotipo da fibra muscular em direção a um perfil menos oxidativo (KRÜGER *et al.*, 2018; MONTES DE OCA *et al.*, 2008; ORLANDER; KIESSLING; LARSSON, 1979). No entanto, a capilarização muscular reduzida permanece questionável (MONTES DE OCA *et al.*, 2008; NOGUEIRA *et al.*,

2018; WÜST *et al.*, 2008a). No nível subcelular, o ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial pode ser danificado em fumantes sem DPOC (FETTERMAN; SAMMY; BALLINGER, 2017). Essas mudanças estruturais podem impactar negativamente na bioenergética e no metabolismo muscular. O transbordamento de mediadores inflamatórios produzidos pelas células epiteliais pulmonares em resposta ao tabagismo pode atingir os músculos estriados com consequências bioenergéticas negativas (FETTERMAN; SAMMY; BALLINGER, 2017; MADANI *et al.*, 2018). A mitocôndria, como importante fonte de energia bioquímica e térmica, é um alvo chave para a toxicidade do fumo, levando à redução da respiração, diminuição do conteúdo de adenosina trifosfato (ATP) e aumento da produção de radicais livres de forma dose e tempo dependente (FETTERMAN; SAMMY; BALLINGER, 2017; MADANI *et al.*, 2018). Como consequência, os fumantes podem apresentar fosforilação oxidativa prejudicada. Outros distúrbios metabólicos com potencial impacto no desempenho físico incluem: um aumento apreciável (10%) no gasto de energia em repouso em comparação com indivíduos não fumantes (HOFSTETTER *et al.*, 1986) e recuperação de glicogênio dependente de insulina prejudicada do exercício (JENSEN *et al.*, 1995). Um limiar de lactato precoce pode ser a consequência final desses distúrbios bioenergéticos em associação com níveis cronicamente baixos de ativação muscular, ou seja, sedentarismo (LAURIA *et al.*, 2017; MIYATAKE *et al.*, 2011). Todavia, apenas alguns estudos mostraram redução da força muscular periférica ou redução da resistência à fadiga à estimulação elétrica sob condições controladas em fumantes em comparação com não fumantes com escores de (in)atividade física semelhantes (KOK; HOEKSTRA; TWISK, 2012; WÜST *et al.*, 2008a; WÜST *et al.*, 2008b). A diminuição da resistência à fadiga em fumantes foi demonstrada usando técnicas independentes de esforço, como contrações musculares evocadas eletricamente (WÜST *et al.*, 2008b) e inalação de CO (MORSE *et al.*, 2008). Curiosamente, no entanto, a nicotina também pode ter efeitos ergogênicos por meio do aumento da liberação de adrenalina e melhor desempenho das fibras musculares de contração rápida (JOHNSTON; DOMA; CROWE, 2018). Assim, qualquer aumento potencial na fatigabilidade muscular em fumantes pode ser compensado pelas ações excitatórias centrais da nicotina, levando à preservação do tempo até a falha da tarefa em comparação com controles igualmente sedentários (LARSSON; ORLANDER, 1984; ORLANDER; KIESSLING; LARSSON, 1979).

## Repercussão na tolerância ao exercício

A intolerância ao exercício em tabagistas sem DPOC é resultado de uma complexa interação entre grandes sistemas, como representado na figura 1.

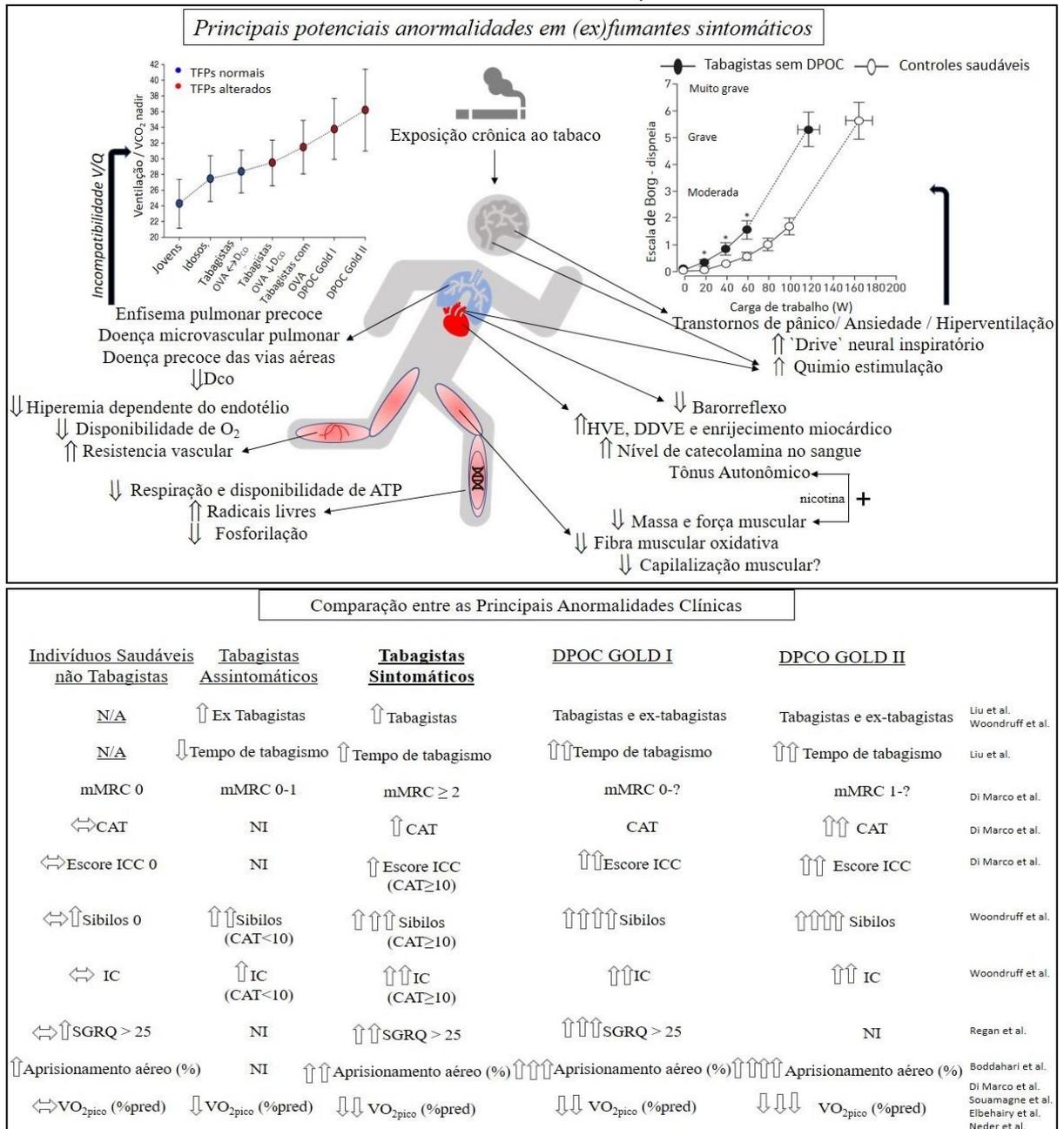
Diversos estudos atribuem essa condição a fatores musculares periféricos, alterações no transporte de oxigênio (O<sub>2</sub>), anormalidades cardiocirculatórias e a um desequilíbrio do sistema nervoso (BERNAARDS *et al.*, 2003; BYE *et al.*, 2008; DEGENS, GAYAN-RAMIREZ; VAN HEES, 2015; IDE; TABIRA, 2013; KOBAYASHI *et al.*, 2004; MENDONÇA; PEREIRA; FERNHALL, 2011; NOGUEIRA *et al.*, 2018; PAPATHANASIOU *et al.*, 2007; TELLO *et al.*, 2005; WÜST *et al.*, 2008a).

Vias aéreas espirometricamente ocultas e doença do parênquima pulmonar, DMP, troca gasosa e anormalidades dos músculos respiratórios podem contribuir para diminuir a tolerância ao exercício devido à dispneia em fumantes sintomáticos (BODDULURI *et al.*, 2017; BOSTANCI *et al.*, 2019; ELBEHAIRY *et al.*, 2016; ESTÉPAR *et al.*, 2013; HAMARI *et al.*, 2010; MARTINEZ *et al.*, 2017; RENNARD; DRUMMOND, 2015; WOODRUFF *et al.*, 2016).

O enfisema incipiente/leve também pode ser encontrado em fumantes inveterados com espirometria preservada (REGAN *et al.*, 2015), sendo ocasionalmente associado à baixa tolerância ao exercício e ao aumento da limitação de atividade na vida diária (AVD) autorrelatada (ALCAIDE *et al.*, 2017; REGAN *et al.*, 2015).

Como essas modificações podem ser mecanicamente ligadas à dispneia relacionada à atividade em fumantes? A consciência aumentada do aumento da atividade eferente dos centros bulbopontinos e motores corticais para os músculos inspiratórios está intimamente ligada à dispneia de esforço (WARD; DAHAN; TEPPEMA, 2005). Elbehairy *et al.* (2016) descobriram que maior unidade neural inspiratória fracionada para o diafragma em fumantes sem DPOC foi secundária a aumentos compensatórios na atividade eletromiográfica do diafragma inspiratório para superar o aumento da resistência das vias aéreas e menor ativação máxima. O desconforto grave nas pernas também contribuiu para a intolerância ao exercício neste estudo: fraqueza muscular periférica (DEGENS, GAYAN-RAMIREZ; VAN HEES, 2015), maior produção de comando motor (ELBEHAIRY *et al.*, 2016; WARD; DAHAN; TEPPEMA, 2005) e alto esforço percebido (FURLANETTO *et al.*, 2014) poderiam estar mecanicamente envolvidos nesses achados.

Figura 1 - Potenciais mecanismos subjacentes à (in)tolerância ao exercício em fumantes sintomáticos e anormalidades clínicas comparativas



**Fonte:** Traduzido e reproduzido de Barbosa *et al.* (2017).

**Gráfico à esquerda:** Efeitos respiratórios, cardiocirculatórios e musculares periféricos. Incompatibilidade de ventilação( $\dot{V}$ )/perfusão(Q), pode aumentar a demanda ventilatória de exercício (reproduzido com permissão da *American Thoracic Society. Annals ATS*. v. 14, n.1, 01/07/2017).

**Gráfico à direita:** A associação com outras fontes de estímulos ventilatórios (e potenciais traços psicológicos), aumenta o esforço e dispnéia (reproduzido com permissão do © ERS (2019): Elbehairy *et al.*, 2016). Abaixo, principais anormalidades clínicas de (ex) fumantes sintomáticos em comparação com fumantes assintomáticos, não fumantes, DPOC GOLD 1 e 2. TFP: testes de função pulmonar; OVA: obstrução das vias aéreas; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; GOLD: iniciativa global para DPOC; CO: monóxido de carbono; DL<sub>CO</sub>: capacidade de difusão pulmonar para CO; ATP: trifosfato de adenosina; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; N/A: não aplicável; mMRC: Conselho de Pesquisa Médica modificado; CAT: teste de avaliação da DPOC; NI: não investigado; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*;  $\dot{V}O_{2pico}$ : pico de consumo de oxigênio; \* p<0,05 a uma taxa de trabalho semelhante.

É importante notar que nenhum estudo até o momento investigou especificamente se fumantes sintomáticos sem DPOC podem apresentar comprometimento do metaborreflexo muscular respiratório (MULLER *et al.*, 2019). Se isso for demonstrado experimentalmente, tais resultados serviriam de base para estudos adicionais explorando a hipótese de redistribuição do fluxo sanguíneo dos músculos locomotores para os músculos respiratórios sobrecarregados nesses indivíduos (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Também é plausível que o aumento da quimioestimulação como resultado do maior espaço morto fisiológico (aumento do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono -  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , ineficiência ventilatória) contribua para um maior impulso neural inspiratório durante a respiração corrente em alguns fumantes (ELBEHAIRY *et al.*, 2016; WEATHERALD *et al.*, 2018). O aumento do  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , provavelmente refletindo alto espaço morto, foi encontrado em fumantes com apenas alterações espirométricas leves (ELBEHAIRY *et al.*, 2017) e fumantes com baixa DL<sub>co</sub> (WALTER BARBOSA *et al.*, 2017). É interessante ressaltar que um grande estudo populacional descobriu que, após controle cuidadoso dos fatores de confusão, o tabagismo crônico estava associado ao aumento do gradiente alvéolo-arterial e do espaço morto no exercício (GLÄSER *et al.*, 2013). Apesar da ausência de hipoxemia evidente, há evidências de que fumantes sem DPOC podem apresentar corpos carotídeos grandes (CRAMER *et al.*, 2014; TAN *et al.*, 2019), aumentando potencialmente a quimiossensibilidade periférica e a resposta ventilatória incomuns ao exercício. De qualquer modo, o espaço morto elevado pode refletir áreas aumentadas de relação ventilação/perfusão ( $\dot{V}/Q$ ) independente do enfisema, ou seja, DMP (ESTÉPAR *et al.*, 2013; SARUYA *et al.*, 2017).

Curiosamente, a ineficiência ventilatória tem sido associada à dilatação mediada por fluxo prejudicada em fumantes, apoiando uma vasculopatia generalizada (GLÄSER *et al.*, 2011). A capacidade prejudicada de recrutar vasos pulmonares durante o exercício foi demonstrada em fumantes leves (RIZZI *et al.*, 2016) ou fumantes passivos (ARJOMANDI *et al.*, 2012). Em geral, os aumentos compensatórios na ventilação minuto ( $\dot{V}_E$ ) são provavelmente úteis para manter a ventilação alveolar e a homeostase dos gases no sangue arterial em fumantes sintomáticos, mas isso pode acelerar as restrições mecânicas dinâmicas, contribuindo para a dispneia e a intolerância ao exercício (DI MARCO *et al.*, 2017;

ELBEHAIRY *et al.*, 2016). Essas considerações fisiológicas devem ser atenuadas com a observação de que os fumantes têm duas a quatro vezes mais distúrbios de pânico-depressão e ansiedade em comparação aos controles (FADDA *et al.*, 2013; MOYLAN *et al.*, 2012). Essas anormalidades estão associadas a um padrão respiratório caótico e síndromes de hiperventilação (BANSAL *et al.*, 2018; BOKOV *et al.*, 2016) e, nesse sentido, modelos contemporâneos de fadiga apontam para interações complexas entre atividade fisiológica e estado psicológico (GRUET, 2018). Destarte, essa complexa “desadaptação coordenada” (BURTSCHER, 2013) em fumantes sintomáticos pode levar à fatigabilidade percebida (sensações de fadiga) e fatigabilidade de desempenho (incapacidade do sistema neuromuscular de atender aos requisitos de uma determinada tarefa) (ENOKA; DUCHATEAU, 2016). Assim, mecanismos objetivos e subjetivos podem interagir dinamicamente e levar à cessação precoce do exercício em fumantes suscetíveis (MULLER *et al.*, 2019).

Durante o exercício, a entrega de O<sub>2</sub> aos músculos respiratórios pode ser prejudicada em alguns fumantes – à semelhança do que foi demonstrado nos músculos periféricos em não fumantes com DPOC – em níveis muito elevados de ventilação (KIMURA *et al.*, 2007). No estudo supracitado de Elbehairy *et al.* (2016), os autores constataram que a caixa torácica e os músculos acessórios contribuíram em maior medida para atender a uma resposta ventilatória aumentada ao exercício em fumantes sintomáticos. Isso pode constituir uma estratégia útil para poupar um diafragma mecanicamente estressado. Tendo em vista os dados experimentais que suportam a perda de diafragma secundária à exposição ao tabaco (CARLOS *et al.*, 2014; VIEIRA RAMOS *et al.*, 2018), o aumento da demanda ventilatória durante o exercício pode sobrecarregar o diafragma, contribuindo para a dispneia de esforço.

A hiperemia muscular ao exercício devido a adaptações microcirculatórias é altamente dependente do estresse de cisalhamento para induzir a liberação de óxido nítrico (ON), ou seja, relaxamento vascular dependente do endotélio (GREEN *et al.*, 2017). O estresse oxidativo induzido pelo tabagismo é um gatilho para uma inflamação vascular generalizada (GOLBIDI; EDVINSSON; LAHER, 2020; MADANI *et al.*, 2018), sendo este último associado a: menor expressão de ON sintase endotelial, aumento da expressão de fatores pró-inflamatórios como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL)-6 e IL-1 $\beta$  (GOLBIDI; EDVINSSON; LAHER, 2020), regulação negativa de IL-10 (ALLAM *et al.*, 2013), aumento da adesão de células inflamatórias estimuladas por molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e IL-

8 (MADANI *et al.*, 2018) e, em última análise, a ruptura da integridade endotelial como barreira protetora (GOLBIDI; EDVINSSON; LAHER, 2020). Essas anormalidades podem prejudicar a resposta hiperêmica dependente do endotélio ao exercício (BARUA *et al.*, 2002) e aumentar a resistência vascular arterial (DEGENS; GAYAN-RAMIREZ; VAN HEES, 2015). Vale ressaltar que o comprometimento da hiperemia dependente do endotélio tem sido associado a menor tolerância ao exercício em fumantes (HEFFERNAN *et al.*, 2010; MONTERO, 2015).

Além dessas anormalidades, a liberação de O<sub>2</sub> muscular no exercício pode ser prejudicada devido às consequências deletérias do aumento da carboxihemoglobina (HbCO), uma vez que o CO tem uma afinidade ~ 250 maior para a hemoglobina (Hb) em relação ao O<sub>2</sub> (KERAMIDAS *et al.*, 2012; KIMURA *et al.*, 2007; MAEHARA *et al.*, 1997). Fumantes podem apresentar até 9% de HbCO, levando a decréscimos no teor de O<sub>2</sub> semelhantes aos encontrados em pacientes hipoxêmicos (DEGENS; GAYAN-RAMIREZ; VAN HEES, 2015). Níveis elevados (duas a três vezes o intervalo normal) podem persistir até 90 minutos (min) após fumar (JARVIS *et al.*, 1987). Assim, vários estudos baseados em animais e humanos demonstraram os efeitos deletérios da HbCO em níveis submáximos (KERAMIDAS *et al.*, 2012; MAEHARA *et al.*, 1997) e capacidade máxima de exercício (ARONOW; CASSIDY, 1975; ARONOW; FERLINZ; GLAUSER, 1977; KLAUSEN; ANDERSEN; NANDRUP, 1983; VOGEL; GLESER, 1972). Esses achados devem ser compreendidos com outros que não mostraram alterações na resistência (RYAN *et al.*, 2016; TURNER; MCNICOL, 1993). Essas discrepâncias podem estar ligadas à grande variabilidade entre estudos na exposição ao CO ou diferenças individuais na depuração de CO (ZAVORSKY *et al.*, 2012). É importante notar que o exercício em ar ambiente acelera a eliminação de CO em comparação com o repouso e o exercício moderado é tão eficaz quanto respirar 100% de O<sub>2</sub> em repouso a esse respeito (ZAVORSKY *et al.*, 2012). As consequências deletérias da alta HbCO podem ser particularmente importantes na presença de comorbidades: baixas doses de CO inalado (ARONOW, 1976) e adesivo de nicotina em substituição ao tabagismo (MAHMARIAN *et al.*, 1997) têm sido implicados em menor capacidade de exercício observada em fumantes com cardiopatia isquêmica.

## Limitações centrais

Em condições de repouso, Terborg *et al.* (2002) sugeriram que o cigarro induz à constricção das artérias cerebrais basais e a uma dilatação incompleta dos vasos de resistência, junto com uma diminuição da reatividade vasomotora após fumar.

Eyeington *et al.* (2019) registraram continuamente ( $\geq 5$  min) a saturação de oxigênio do tecido (StO<sub>2</sub>) cerebral e não encontraram diferença para a variável tabagismo. Já Newman *et al.* (2020) estimaram os valores de oxigenação cerebral em uma grande amostra de adultos com idade  $\geq 50$  anos (n=3.110), após os mesmos descansarem na posição supina. Na análise de regressão linear ajustada para a variável tabagismo, um índice de saturação tecidual (TSI) e oxihemoglobina (HbO<sub>2</sub>) mais baixos foram encontrados. Nenhuma associação com desoxihemoglobina [HHb] foi encontrada.

O consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) durante o exercício muscular dinâmico é comumente considerado como um determinante crucial da capacidade de sustentar o exercício de alta intensidade (OZYENER *et al.*, 2001). A resposta transitória do  $\dot{V}O_2$  mostra três fases funcionalmente distintas, conforme descrito por Whipp e Ward (1990). A fase I, com duração aproximada de 20 s, foi denominada fase "cardiodinâmica" (WHIPP *et al.*, 1982), pois o aumento do  $\dot{V}O_2$  é devido principalmente ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (CUMMIN *et al.*, 1986). Durante a fase II, o  $\dot{V}O_2$  aumenta em direção a um valor de estado estacionário (fase III) de uma maneira que é de natureza exponencial e é temporalmente alinhado com a cinética da quebra da fosfocreatina (o substituto da produção de trifosfato de adenosina) e, portanto, acredita-se que reflita o consumo de O<sub>2</sub> muscular (ROSSITER *et al.*, 1999). Se a taxa de trabalho for de intensidade suficiente para induzir um aumento sustentado na concentração de lactato no sangue, então um estado de equilíbrio é retardado ou não observado, e um componente lento do  $\dot{V}O_2$  torna-se evidente (CASABURI *et al.*, 1989). Esse componente lento, que é de início tardio, produzirá uma relação  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$  (WR, taxa de trabalho) no final do exercício maior do que a prevista pela relação  $\dot{V}O_2$ -potência para exercícios de intensidade moderada (POOLE *et al.*, 1988).

## Limitações periféricas

Descrita pela primeira vez pelo americano Frans Jöbsis em 1977, a espectroscopia de luz próxima do infravermelho (NIRS ou *near-infrared spectroscopy*) provou ser uma ferramenta clínica e de pesquisa confiável que usa os princípios de espectroscopia de luz para medir a porcentagem de saturação da Hb com O<sub>2</sub> em todos os tecidos e compartimentos vasculares dos tecidos (arterial, capilar, venoso) (BALE; ELWELL; TACHTSIDIS, 2016; GRASSI; QUARESIMA, 2016; LINARDATOU *et al.*, 2020; ROMAGNOLI; TUJJAR; DE GAUDIO, 2013). Além do que, para um determinado tecido periférico, é possível aprimorar a técnica realizando um teste de oclusão vascular que consiste em uma isquemia seguida de um teste de reperfusão (BEZEMER *et al.*, 2009; FELLAHI *et al.*, 2014; FUTIER *et al.*, 2011; HAREL *et al.*, 2008; ZAMPARINI *et al.*, 2015).

A NIRS é uma técnica não invasiva que permite a medição contínua dos principais determinantes da oxigenação muscular periférica durante o exercício (BERTON *et al.*, 2010). Resumidamente, a NIRS emite dois comprimentos de onda diferentes de luz infravermelha através do tecido alvo. Parte da luz infravermelha é absorvida pela HbO<sub>2</sub> e parte pela [HHb] (FERRARI; MOTTOLA; QUARESIMA, 2004). A absorbância, ajustada pela lei de Beer-Lambert modificada, é usada para calcular a concentração dos cromóforos (ou seja, HbO<sub>2</sub> e [HHb]). A soma desses valores é a hemoglobina total (HbT) que pode fornecer uma estimativa do volume sanguíneo abaixo do optodo NIRS (VOGIATZIS *et al.*, 2009). No músculo esquelético,  $\Delta$ [HHb] é usado como índice de extração de O<sub>2</sub> no músculo, enquanto a StO<sub>2</sub> do tecido calculada como a razão de HbO<sub>2</sub> para HbT em porcentagem, reflete o equilíbrio entre o fornecimento e a utilização de O<sub>2</sub> (LOUVARIS *et al.*, 2014).

A principal razão pela qual a tecnologia NIRS é tão valiosa para o estudo do músculo esquelético é a forte dependência do músculo esquelético no metabolismo oxidativo. Durante o exercício, o  $\dot{V}O_2$  do músculo esquelético pode aumentar 50 vezes com aumentos subsequentes na entrega de O<sub>2</sub> (QO<sub>2</sub>) de até 10 vezes. Por causa disso, deficiências patológicas de  $\dot{V}O_2$  ou QO<sub>2</sub> limitará severamente o exercício e, portanto, a capacidade funcional (HAMAOKA *et al.*, 2007).

Por conseguinte, alguns pesquisadores analisaram os efeitos do tabagismo sobre o metabolismo oxidativo muscular através da NIRS. Assim, Kimura *et al.*

(2007) mostraram aumento da extração de  $O_2$  no músculo *vastus lateralis* direito durante o teste de exercício incremental no cicloergômetro até 80% da FC máxima na maioria dos fumantes “saudáveis” em comparação aos não fumantes. Isto está de acordo com potenciais decréscimos na entrega de  $O_2$  muscular causados por desarranjos centrais.

No estudo de Siafaka *et al.* (2007), os fumantes foram instruídos a não fumar por pelo menos duas horas antes das medições. A  $StO_2$  não diferiu entre homens e mulheres antes e durante o ato de fumar. Em contraste, a taxa de consumo de  $O_2$  durante o teste de oclusão arterial foi reduzida para ambos os sexos durante a sessão de fumar e cinco min após.

No estudo de Zamparini *et al.* (2015), os valores médios da  $StO_2$  foram comparáveis em todas as etapas entre fumantes e não fumantes. Após a realização do teste de isquemia e reperfusão, não houve diferença entre os grupos.

Já no estudo de Linardatou *et al.* (2020), voluntários saudáveis foram expostos a uma sala poluída com fumaça derivada da queima de cigarros e exalada por fumantes ativos por 30 min. A  $StO_2$  não diferiu antes e após exposição passiva ao fumo, bem como o tempo necessário para o retorno aos níveis basais. Já a taxa de consumo de  $O_2$  diminuiu após 30 min de exposição ao fumo passivo. A taxa de reperfusão também diminuiu.

## **Uso de vasodilatadores na DPOC**

### Vasodilatadores pulmonares

#### Óxido nítrico

O óxido nítrico inalado (iNO) é um vasodilatador pulmonar seletivo que demonstrou reduzir a pressão de artéria pulmonar (PAP) em pacientes com DPOC grave e hipertensão pulmonar (HP) coexistente (HAJIAN *et al.*, 2016; ROGER *et al.*, 1997; VONBANK *et al.*, 2003) e aumentar o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  em pacientes com HP pré-capilar (HASUDA *et al.*, 2000) e insuficiência cardíaca (IC) congestiva (MATSUMOTO *et al.*, 1997).

Nessa perspectiva, Phillips *et al.* (2021) demonstraram que o óxido nítrico inalado (iNO) melhorou a eficiência ventilatória em intensidades submáximas de exercício na DPOC leve, enquanto nenhum efeito foi observado em controles saudáveis de mesma idade. A redução da demanda ventilatória com iNO ocorreu apesar de não haver alteração no volume pulmonar operacional ou na saturação periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>). Ainda, o iNO reduziu a dispneia aos esforços e aumentou a capacidade de exercício em pacientes com DPOC leve, mas não em controles. Isto sugere que o iNO aumentou a perfusão microvascular pulmonar, levando à melhora da relação  $\dot{V}/Q$ , redução do espaço morto e, portanto, redução da ventilação para uma determinada demanda metabólica. É duvidoso que a redução da ventilação e o aumento do  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  possam ser o resultado de um efeito sistêmico do iNO, pois o NO livre no sangue se liga rapidamente à Hb e é inativado (GIBSON; ROUGHTON, 1957). É plausível que pequenas quantidades de ON possam permanecer na circulação sistêmica, levando a um efeito vascular sistêmico (ou seja, vasodilatação periférica) e/ou autonômico (ou seja, suprimida a atividade quimiorreceptora da carótida). No entanto, apesar da evidência de vasodilatação pulmonar (ou seja, redução da pressão sistólica do ventrículo direito) com iNO no referido estudo, nenhuma vasodilatação sistêmica (ou seja, aumento da condutância vascular) foi observada em comparação com a condição placebo.

#### Citrato de sildenafil

O citrato de sildenafil, inicialmente usado no tratamento da disfunção erétil, passou a ser utilizado na terapêutica da HP de diferentes etiologias. Ele é um inibidor seletivo e potente da PDE5 específica para o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), abundante nos pulmões. A inibição da PDE5 impede a degradação de GMPc, que é um segundo mensageiro intracelular do ON. O acúmulo de GMPc leva à redução do cálcio intracelular, com conseqüente vasodilatação pulmonar (HUMBERT; SITBON; SIMONNEAU, 2004).

O pico de concentração plasmática do citrato de sildenafil ocorre 30 a 120 min (média de 60 min) após ingestão oral, em jejum. No fígado, ele é parcialmente convertido num metabólito que é responsável por cerca de 20% da sua ação farmacológica e ambos circulam quase totalmente ligados às proteínas plasmáticas

(96%), com meia-vida de cerca de 4 h, para cada. As principais vias de metabolização hepática são o citocromo P450 3A4 (principal) e P450 2C9 (secundária) (BOOLELL *et al.*, 1996; CHEITLIN *et al.*, 1999). A excreção é predominantemente fecal (80%) e apenas 13% urinária. Para uma mesma dose oral, as concentrações plasmáticas da sildenafil podem estar 40% mais elevadas em indivíduos com mais de 65 anos, 80% na insuficiência hepática e 100% na insuficiência renal grave (CHEITLIN *et al.*, 1999).

Sabe-se também que a sildenafil não altera a contratilidade miocárdica em voluntários saudáveis. Não obstante, induz à leve e transitória queda da PAS (8 a 10 mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD) (4 a 6mmHg), com pico uma hora após a dose oral, em jejum, e retorno ao nível basal em 4 h. Este efeito é devido a sua ação vasodilatadora periférica, arterial e venosa, independente da dose (25 a 100 mg) e da idade, e raramente provoca hipotensão ortostática; não tem efeito significativo sobre a FC (CHEITLIN *et al.*, 1999; JACKSON *et al.*, 1999).

Lederer *et al.* (2012) verificaram que a administração rotineira de sildenafil não teve efeito benéfico na capacidade de exercício em pacientes com DPOC e enfisema sem hipertensão pulmonar. A sildenafil piorou significativamente as trocas gasosas em repouso e a qualidade de vida. Outrossim, em pacientes com DPOC grave e PAP moderadamente aumentada, o tratamento concomitante com sildenafil não melhorou os resultados da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício (BLANCO *et al.*, 2013). Contudo, Ren *et al.* (2020) constataram que a sildenafil diminuiu as alterações patológicas nos alvéolos, bronquíolos, tecido intersticial e arteríolas de ratos com DPOC e HP.

Um interessante estudo de Iyer *et al.* (2016) demonstrou que a sildenafil restaura a perfusão periférica e reduz o aumento arterial central em indivíduos fumantes suscetíveis com testes de função pulmonar normais, mas que apresentam evidência visual de enfisema centriacinar na TCAR, em repouso.

### 3 OBJETIVOS

#### Objetivo primário

O objetivo primário (desfecho) foi avaliar os potenciais efeitos benéficos da sildenafil nas respostas ao exercício em cicloergômetro em fumantes sintomáticos com suspeita de doença microvascular pulmonar (DMP).

#### Objetivos secundários

- a) Caracterizar um possível fenótipo vascular em fumantes sintomáticos sem DPOC;
- b) Verificar o efeito do uso da sildenafil sobre a capacidade de *endurance* através do tempo máximo de tolerância ao exercício físico ( $T_{lim}$ );
- c) Avaliar os efeitos da sildenafil sobre a cinética de ajuste do  $\dot{V}O_2$  ( $\tau$ ) na transição repouso-exercício em fumantes com suspeita de DMP;
- d) Analisar os efeitos da sildenafil sobre a cinética de ajuste da desoxihemoglobina [HHb] ( $\tau$ ) na transição repouso-exercício em fumantes com suspeita de DMP.

#### 4 HIPÓTESES

- a) Existe uma DMP predominante associada ao tabagismo, que pode ser diagnosticada por critérios clínicos, funcionais e por recursos de imagem em conjunto;
- b) O tratamento com a sildenafil para indivíduos com suspeita de DMP e sintomáticos pode reduzir a intolerância ao exercício, aumentar a taxa de captação de O<sub>2</sub> nos pulmões e aumentar a taxa de extração de O<sub>2</sub> muscular, baseado na hipótese de aumento do recrutamento vascular farmacológico.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### Tipo de estudo, local de pesquisa e população avaliada

Tratou-se de um estudo experimental, duplo-cego e randomizado, tipo cruzado, em dois braços, com intervenção farmacológica tipo ensaio clínico aberto, fase IV, para verificar a eficácia de medicamento amplamente conhecido e aprovado para uso em humanos em casos de doença vascular pulmonar, realizado no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), em Campo Grande. Os pacientes foram selecionados do ambulatório de pneumologia, especializado no atendimento de pacientes tabagistas do referido hospital.

Os procedimentos experimentais desta pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS), com o CAEE (número de protocolo) 25181019.5.0000.0021 (25/11/2019) e inserido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) como TRIAL RBR-9t6rd7. O ensaio clínico seguiu as recomendações da *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e a iniciativa SPIRIT.

**INDIVÍDUOS:** Todos os pacientes deveriam ser tabagistas ativos ou ex-fumantes por mais de 10 anos. Considerou-se o tempo de exposição ao tabagismo, além da carga tabágica em maços/ano, baseado em estudos que apontam para maior morbidade pulmonar relacionada ao tempo de tabagismo comparado ao critério de maços/ano (BHATT *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2015).

Definiu-se *a priori* um possível **fenótipo vascular sintomático**, aquele indivíduo tabagista **sem DPOC**, com TODAS as seguintes combinações de critérios clínicos, de função pulmonar e imagem:

Quadro 1 - Combinações de critérios clínicos, de função pulmonar e imagem

- (i) – mMRC  $\geq$  1, excluídas outras causas de dispneia;
- (ii) – Volume alveolar acessível (VAA)  $>$  80% do previsto (NEDER *et al.*, 2019);
- (iii) –  $K_{CO}$   $<$  limite inferior da normalidade (LIN) (NEDER *et al.*, 2019);
- (iv) – Porcentagem de enfisema pulmonar (LAA) pela TCAR  $<$  5%;
- (v) –  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $>$  valor previsto (SUN *et al.*, 2002)

### **Critérios de inclusão**

- a) Fenótipo vascular sintomático, como descrito acima;
- b)  $VEF_1/CVF > LIN$ , ou  $VEF_1/CVF > 70\%$  previsto (Critério GOLD), ou PRISm ( $VEF_1/CVF > 70\%$  previsto e  $VEF_1$  reduzido);
- c) Indivíduos de ambos os sexos;
- d) Idade entre 35 e 75 anos;
- e) História de tabagismo por mais de 10 anos e  $\geq 20$  maços/ano;
- f) Ritmo sinusal;
- g) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ( $> 50\%$ );
- h) Os pacientes deveriam ser aptos a realizar espirometria, teste de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP).

### **Critérios de não inclusão**

- a) Portador de diabetes mellitus, asma brônquica, IAM prévio, insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares complexas;
- b) Fibrilação atrial crônica;
- c) Índice de massa corporal (IMC)  $< 18,5$  ou  $> 35$   $kg/m^2$ ;
- d) Anemia com hemoglobina  $< 11$  g% para mulher e  $< 12$  g% em homens;
- e) Hipoxemia crônica de causa indeterminada;
- f) Limitação neuromuscular, ortopédica ou psicológica;
- g) Contraindicação ao uso de citrato de sildenafila ou uso prévio do mesmo.

### **Critérios de exclusão**

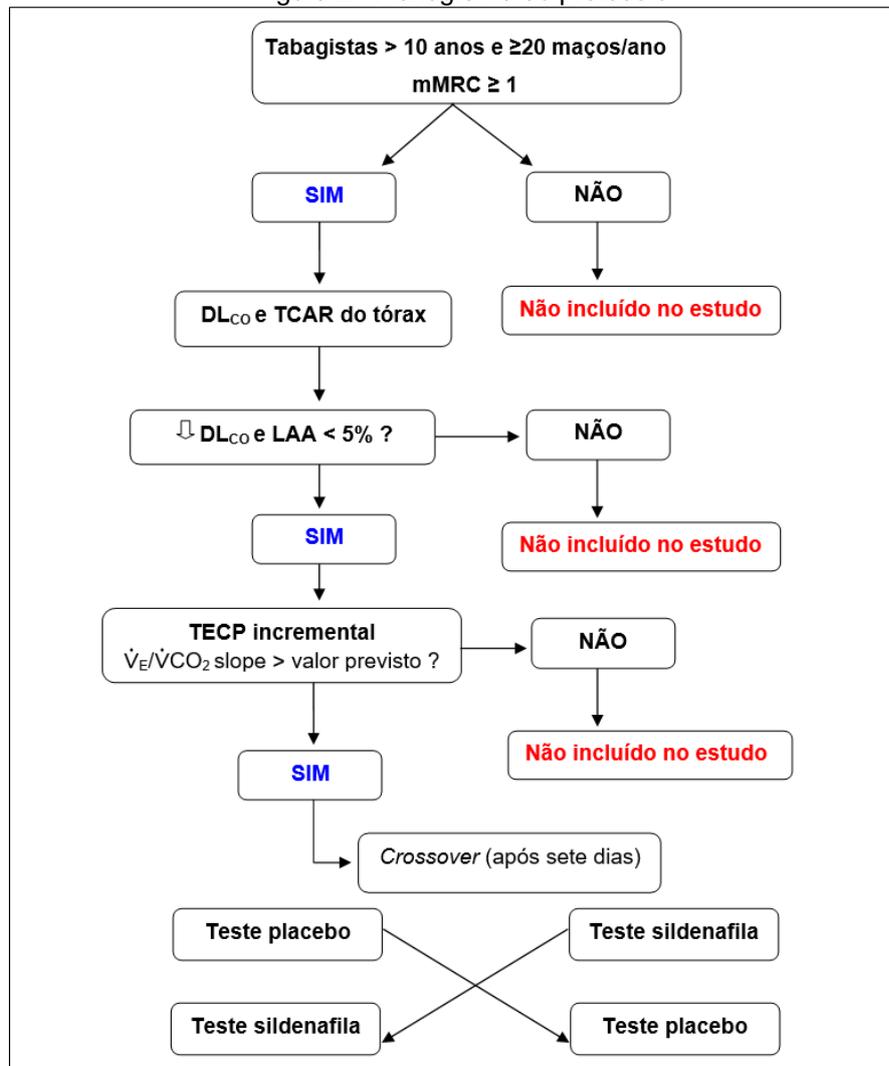
- a) Perda de seguimento (desistência);
- b) Intervenção descontinuada por sintomas limitantes;
- c) NIRS com baixa captação.

### **Delineamento da pesquisa**

Todos os pacientes convidados a participar do estudo preencheram os critérios de inclusão, bem como assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O protocolo foi composto de cinco visitas, para um  $n$  total de 24

pacientes, com alocação por blocos, em uma razão de GRUPO TABAGISTA (GT) para GRUPO CONTROLE (GC) de 2:1. Assim, após quatro indivíduos com DMP serem alocados para o GT, dois indivíduos com características de idade, sexo e IMC similares foram alocados sucessivamente ao GC. Cada grupo recebeu sildenafil ou placebo em um desenho cruzado. A alocação medicamento ou placebo foi por sorteio através da plataforma RANDOM.ORG (<https://www.random.org>), realizada pelo responsável pela randomização e alocação na pesquisa. Apenas este colaborador estava ciente da intervenção (placebo ou sildenafil). Nem os participantes do estudo, nem o pesquisador principal que conduziu diretamente os testes de exercício estavam cientes da condição. O fluxograma do protocolo está caracterizado na figura 2.

Figura 2 - Fluxograma do protocolo



DL<sub>CO</sub>: teste de difusão do monóxido de carbono; LAA – *low pulmonary attenuation*/porcentagem de enfisema pulmonar; mMRC: *Modified Medical Research Council*; TCAR: tomografia de alta resolução do tórax; teste de exercício cardiopulmonar (TECP).

As visitas foram distribuídas assim:

**a) 1ª Visita**

**TCLE lido e assinado.**

Entrevista – anamnese e exame físico, com ênfase nos sistemas respiratório, cardiovascular e osteomuscular.

Avaliação da escala de dispneia por meio do mMRC, adaptado para a língua portuguesa.

Testes de função pulmonar (TFP): espirometria e DL<sub>co</sub>.

Familiarização do paciente com o sistema de exercício (cicloergômetro e adaptação à máscara facial, principalmente).

**b) 2ª Visita**

Ecocardiograma doppler transtorácico (ECO-TT).

TCAR do tórax com análise da área de enfisema.

**c) 3ª Visita**

Um teste incremental ao limite de tolerância de TECP em cicloergômetro. Neste exame, após 2 min de repouso e 2 min de aquecimento a “0” Watts, houve um incremento de 16 Watts/min até a máxima tolerância limitada por sintomas como: dispneia e/ou fadiga nas pernas que impedissem a pedalagem a uma ciclagem acima de 40 ciclos/min por mais de 10 segundos (s).

**d) 4ª e 5ª Visitas**

Os testes de carga constante foram realizados em dias separados, dentro de uma semana, com medicamento e placebo (50 mg de sildenafila ou placebo, uma hora antes do teste de exercício), para ambos os grupos. Os testes de carga constante foram feitos em duplicata, sendo o primeiro teste até o  $T_{lim}$  (entre 180 e 480 s), seguido de repouso de 30 min, e um segundo teste de igual potência de até

4 min. O objetivo consistiu em realizar uma média das duas observações a 4 min, e, após interpolação linear segundo-a-segundo do  $\dot{V}O_2$ , reduzir as flutuações esperadas e aumentar a confiabilidade e o coeficiente de determinação da regressão exponencial no cálculo da constante de tempo  $\tau$  ( $\tau$ ). Detalhes da técnica já foram publicadas em ensaio clínico anterior (PAULIN *et al.*, 2017).

## **Procedimentos metodológicos**

### Medidas antropométricas e características gerais

Os indivíduos foram submetidos a medidas de altura em centímetro (cm) por estadiômetro apropriado e peso em balança médica marca Welmy calibrada (Welmy, Santa Bárbara do Oeste, São Paulo, Brasil, 2015). Variáveis secundárias destas medidas foram calculadas, como o índice de massa corporal (IMC) e a superfície corporal (SC).

### Questionários e formulários

Foram aplicados dois questionários aos indivíduos desta pesquisa. O primeiro deles foi o CAT (*COPD assessment test*), importante pois um CAT  $\geq 10$  define um paciente sintomático (MARTINEZ *et al.*, 2017). O mesmo para o mMRC (*modified Medical Research Council*  $\geq 1$ ), apenas que este último estima a dispneia durante atividade física habitual (BROOKS, 1982; MAHLER *et al.*, 2009; VOGELMEIER *et al.*, 2017). Também foram utilizados dois formulários: um referente à qualidade de vida, o SF-36 (WARE; SHERBOURNE, 1992), e outro para atividade física habitual, o formulário de Baecke (BAECKE; BUREMA; FRIJTERS, 1982), todos de livre acesso. Aplicaram-se os dois últimos formulários para estimar o quanto o GT é diferente do GC quanto ao desfecho de nível diário de atividade física, uma estimativa do impacto da doença microcirculatória pulmonar na vida do indivíduo.

## Testes de função pulmonar

### Espirometria

A espirometria foi realizada em um espirômetro COSMED (marca COSMED, Itália, 2011). Os indivíduos deveriam completar pelo menos três manobras forçadas e lentas, aceitáveis e reprodutíveis, conforme as diretrizes para TFP (MILLER *et al.*, 2005; PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007). O teste broncodilatador foi feito com 400 mcg de salbutamol spray. Utilizou-se espirômetro modelo Vmax 22d (Sensor Medics®, Yorba Linda, EUA, 2012).

### Teste de difusão do monóxido de carbono

A medida da DL<sub>CO</sub> baseou-se nas diretrizes internacionais (GRAHAM *et al.*, 2017) e em valores de referência nacionais (NEDER *et al.*, 1999), além de metodologia revisada em detalhes recentemente (NEDER *et al.*, 2019). Brevemente, a DL<sub>CO</sub> foi realizada pela técnica de *Krogh* (KROGH, 1915) modificada (respiração única sustentada por 10 s de mistura de gases na concentração de 0,3% CO, 10% He, 21% O<sub>2</sub>, balanço de N<sub>2</sub>). Os sujeitos foram testados na posição sentada por um dispositivo COSMED (marca COSMED, Itália, 2011). Usando um clipe nasal, eles foram instruídos a respirar regularmente. Em seguida, foram instruídos a realizar, após 4 a 6 ciclos respiratórios no nível da capacidade residual funcional, uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar plena sob o comando “quando quiser, puxe fundo” e, em seguida, uma expiração normal no nível de volume atual (GUENETTE; WEBB; O'DONNELL, 2012). Após a realização dos testes, os valores de DL<sub>CO</sub> foram corrigidos com as contagens de Hb obtidas através de coleta sanguínea (DL<sub>CO</sub>corrigido). O resultado foi expresso pela média de dois exames reprodutíveis com menos de 10% de diferença entre os mesmos (NEDER *et al.*, 2019).

### Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

Foram realizadas TCAR do tórax em um aparelho de multidetectores (Toshiba Aquilion de 64 canais), com os seguintes parâmetros: aquisição de imagens durante

a pausa inspiratória, sem a utilização do meio de contraste venoso, com 120 Kvp e 60 mA. As imagens foram reconstruídas com 1,25 mm de espessura e 1,5 mm de espaçamento. Todos os exames foram avaliados por dois observadores independentes e caso ocorresse discordância o resultado seria obtido por consenso. As imagens foram analisadas por programa de computador que forneceram valores de porcentagem de áreas de enfisema pulmonar (LAA) e porcentagem de redução de vasos com menos de 5 mm (indicativo de doença microvascular pulmonar), de acordo com técnicas apropriadas (JO *et al.*, 2019; SARUYA *et al.*, 2017; SASHIDHAR *et al.*, 2002). De acordo com a declaração da Fleischner Society, o enfisema centrolobular, que é a forma mais comum de enfisema relacionado ao tabagismo (GRENIER, 2020), é classificado como traço (lucências lobulares centrolobulares mínimas ocupando <0,5% de uma zona pulmonar), leve (lucências centrolobulares dispersas separadas por grandes regiões de pulmão normal envolvendo uma estimativa de 0,5% a 5% de uma zona pulmonar), moderada (muitas lucências centrolobulares bem definidas ocupando mais de 5% de qualquer zona pulmonar), e confluentes (lucências centrolobulares ou lobulares coalescentes incluindo múltiplas regiões de lucências abrangendo vários lóbulos pulmonares secundários, mas sem hiperextensão extensa de lóbulos pulmonares secundários ou distorção da arquitetura pulmonar) (LYNCH *et al.*, 2015). Os *softwares* adequados foram adquiridos gratuitamente (ImageJ versão 1.51 e HOROS versão 3.0).

#### Ecocardiograma doppler transtorácico

O ECO-TT foi realizado na posição de decúbito lateral esquerdo, com o(a) paciente em repouso, por intermédio de um aparelho EPIC 7C (Philips Health Care), com transdutor de 1,8 a 3,6 MHz (3v 2C), sob monitorização eletrocardiográfica. As medidas ecocardiográficas seguiram as recomendações da *American Society of Echocardiography* (GARDIN *et al.*, 2002). O laboratório de ecocardiografia dispõe de excelente tecnologia e um coeficiente de repetibilidade já estimado para volume atrial indexado de 6%, o que traz confiabilidade aos testes. A pressão da artéria pulmonar (PAP) foi mensurada através da velocidade do refluxo tricúspide elevada ao quadrado multiplicada por 4 (Equação de Bernoulli) adicionada à pressão atrial direita com base no diâmetro da veia cava inferior e colapsibilidade.

### Teste de exercício cardiopulmonar incremental

O TECP foi realizado de acordo com os critérios e protocolos internacionais previamente publicados (NEDER *et al.*, 2001; RAMOS *et al.*, 2013). Foram utilizados o sistema metabólico Vmax 229 (Viasys Healthcare, USA, 2012) e cicloergômetro de frenagem eletromagnética modelo VSprint 200 (Viasys, Yorba Linda, EUA, 2013). Realizada a calibragem antes de cada exame conforme protocolo do fabricante. O **protocolo incremental** foi em degrau, com incremento de 16 Watts/min até a máxima tolerância limitada por sintomas como: dispneia intolerável e/ou fadiga nas pernas que impedissem a pedalagem a uma ciclagem acima de 40 ciclos/min por mais de 10 s. O início do exercício foi precedido por 2 min de repouso e 2 min de aquecimento a “0” Watts. Durante o teste foram monitorados a carga (Watts), o  $\dot{V}O_2$  respiração-a-respiração, a eliminação de gás carbônico ( $\dot{V}CO_2$ ), a ventilação-minuto ( $\dot{V}_E$ ), a saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) por oximetria de pulso com um aparelho de modelo Dixtal XR 2010® (Biomédica, Manaus, AM, Brasil), a pressão arterial (DIXTAL DX 2010, Manaus, Brasil, 2010), além de FC e traçado eletrocardiográfico (Cardiosoft, EUA, 2011). Para a avaliação da percepção de esforço respiratório e dos membros inferiores, utilizou-se a escala modificada de Borg (BORG, 1982; VIVACQUA; HESPANHA, 1992), aplicada em repouso e a cada 2 min durante o teste e no  $T_{lim}$  do exercício.

### Testes de carga constante

Os **testes de exercício com carga constante** foram realizados em duplicata. Realizada a calibragem antes de cada exame conforme protocolo do fabricante. A carga alvo foi definida como 75% da carga máxima alcançada e mantida por pelo menos 30 s no último estágio do teste incremental, utilizando-se do mesmo sistema metabólico e cicloergômetro, assim como medidas e monitorização aplicadas da mesma forma. O início de cada teste foi precedido por 2 min de repouso e 2 min de aquecimento a “0” Watts. O primeiro teste foi até o  $T_{lim}$  ou se critérios clínicos, hemodinâmicos ou eletrocardiográficos requeressem a interrupção do exercício (ver critérios de exclusão); e o segundo, após descanso de 30 min, de 4 min. O limite da tolerância refere-se à dispneia intolerável acompanhada da incapacidade de manter

a velocidade de ciclagem acima de 40 c/min por mais de 10 s. Caso o  $T_{lim}$  atingido do primeiro teste fosse inferior a 180 s ou superior a 480 s, um novo exame seria feito em data futura, desta vez com carga alvo de 50% ( $T_{lim} < 180$  s) ou 90% ( $T_{lim} > 480$  s) (DEGANI-COSTA *et al.*, 2018).

### Espectroscopia de luz próxima do infravermelho

Para esta técnica foi utilizado um aparelho PortaMon (Artinis Medical Systems, The Netherlands). A NIRS é um método não invasivo utilizado para monitorar a disponibilidade e a utilização de  $O_2$  pelos tecidos periféricos. Baseia-se na propriedade da luz infravermelha (700-1000 nm) atravessar tecidos biológicos (SAHLIN, 1992). Assim, a quantidade de luz recuperada após a iluminação de um dado tecido depende do grau de dispersão e da absorção pelos cromóforos teciduais. Três moléculas sabidamente afetam a absorção de luz infravermelha: a Hb, a mioglobina e a enzima citocromo c oxidase (ou complexo IV). De acordo com a Lei de Beer-Lambert, a perda da intensidade de luz num dado comprimento de onda (A) é proporcional à concentração do cromóforo (c), o coeficiente de extinção específico do cromóforo ( $\alpha$ ), o caminho percorrido pela luz ( $\beta$ = distância inter-optodos x constante de proporcionalidade da distância média entre emissão e recepção) e a perda por reflexão (G), ou seja:

$$A = \alpha \cdot c \cdot \beta + G \quad \text{Equação (1)}$$

Ou, rearranjando:

$$\Delta c (\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}) = (\Delta A - G) \cdot (\alpha \cdot \beta) \quad \text{Equação (2)}$$

O método permite a avaliação dinâmica das concentrações relativas da  $HbO_2$ , [HHb], HbT (ou seja, do volume de sangue local) e do estado oxidativo do cobre presente na citocromo C oxidase (BOUSHEL, 2001). Os seguintes aspectos técnicos foram observados: (1) colocação do *probe* de investigação na face lateral da coxa direita (*vastus lateralis*), com invólucro protetor da luz externa; (2) calibração individual dos sinais, promovendo dois pontos extremos, ou seja, isquemia e

hiperemia. Na prática, isso foi obtido com o teste de oclusão da artéria femoral com pressão do manguito de 250 mmHg, seguida de um teste de reperfusão; e (3) análise comparativa dos sinais, ou seja, através da quantificação relativa das modificações da [HHb] (FERRARI; MOTTOLA; QUARESIMA, 2004).

### Cinética do consumo de oxigênio pulmonar

Os resultados foram salvos em uma planilha do Microsoft Excel™, diretamente do software (Sensor Medics, Yorba Linda, CA, EUA, 2011). As respostas de fluxo foram coletadas com um sensor de massa de baixa resistência (<1,5 centímetros de água por litros por segundo [cmH<sub>2</sub>O/Lps] a 12Lps) e o consumo de oxigênio pulmonar ( $\dot{V}O_{2p}$ ) foi calculado após a coleta do sinal eletroquímico da célula, com resolução de 0,01%.

Para o cálculo da cinética do  $\dot{V}O_{2p}$ , os valores respiração-a-respiração de dois testes replicados foram interpolados linearmente em segundos, e a média combinada foi calculada para aumentar a relação sinal-ruído para a modelagem exponencial do  $\dot{V}O_{2p}$ , e posteriormente ajustado para média de 10 s. Qualquer aberração ou ruído > 4 desvio-padrão (DP) da média local devido à tosse, suspiro ou qualquer outra interferência foi eliminada desde que não excedesse 1% dos valores totais, conforme recomendado anteriormente (LAMARRA *et al.*, 1987). Os primeiros 20 s foram eliminados da análise cinética, permitindo variar livremente o tempo de atraso ( $\delta$ ) do cálculo exponencial. Esses primeiros 20 s representam a fase cardiopulmonar (fase I), que não necessariamente corresponde à fase de consumo muscular de interesse (OZYENER *et al.*, 2001). Utilizou-se o modelo monoexponencial de Levenberg-Marquardt, com resposta monofásica crescente do final do *warm-up* (média dos 40 s finais antes do exercício) para o período estável (platô), com inclusão de 4 min de exercício, e cálculos ajustados para 400 interações (BELL *et al.*, 2001; POOLE; JONES, 2012) obtidos pela equação:

$$\dot{V}O_{2p}(t) = \dot{V}O_{2p}(b) + A \cdot (1 - \exp(-(\tau - \delta)/t)) \quad \text{Equação 1}$$

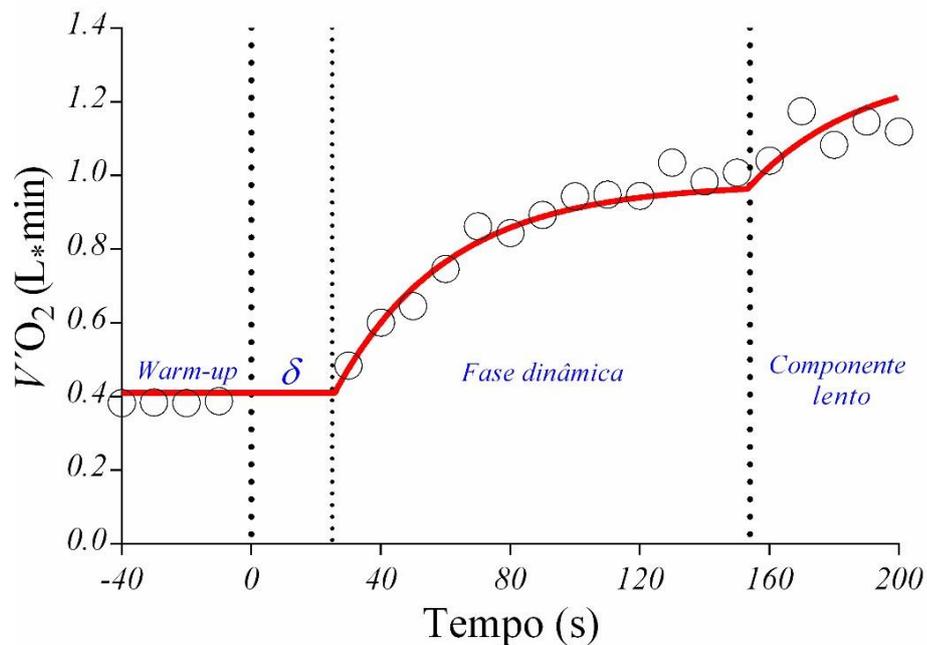
Onde  $\tau$  = tempo (s),  $b$  = linha de base  $\dot{V}O_2$ ,  $A$  = amplitude,  $\delta$  = tempo de atraso (s) e  $\tau$  é a constante de tempo, ou seja, o tempo necessário para atingir 63% do valor médio de  $\dot{V}O_{2p}$  alcançado no estado estacionário.

A estratégia de análise combinou também um gráfico inicial de distribuição residual, inspecionando a distribuição visual em torno de “zero”, após um ajuste monoexponencial (equação 1). No caso de um desvio local desse “zero”, denotando um componente lento, foi aplicado um termo biexponencial nos dados correspondentes para determinar os limites entre as fases II (fase dinâmica) e III (fase de componente lento), como visualizado na equação 2 e na figura 3 (BELL *et al.*, 2001):

$$\dot{V}O_{2p}(t) = \dot{V}O_{2p}(b) + A_1 \cdot (1 - \exp(-(\tau - \delta_1)/t_1)) + A_{CL} \cdot (1 - \exp(-(\tau - \delta_{CL})/t_2)) \quad \text{Equação 2}$$

Onde  $\tau$  = tempo (s),  $b$  = linha de base  $\dot{V}O_2$ ,  $A_1$  = amplitude do componente primário,  $\delta_1$  = tempo de atraso (s) do primeiro componente,  $t_1$  é a constante de tempo do primeiro componente,  $A_{CL}$  = amplitude do segundo componente,  $\delta_{CL}$  = tempo de atraso (s) do segundo componente e  $t_2$  é a constante de tempo do segundo componente. No caso de isodistribuição em torno do “zero” dos resíduos e ausência de componente lento comprovado, o segundo termo da equação 2 foi ignorado (BORGES *et al.*, 2021), resultando em equação 2 = equação 1.

Figura 3 - Exemplo de resposta biexponencial interessando a fase dinâmica e o componente lento



Após aplicar a equação 2, pode-se determinar a transição entre o final da fase dinâmica e início da fase de componente lento.

**Fonte:** O autor.

### Cinética da oxigenação tecidual muscular

Os dados de [desoxi-Hb + Mb] foram tempo alinhado ao início do exercício e analisados com sinais de 10 Hz. A cinética dessas respostas foi determinada por regressão não linear usando uma técnica de mínimos quadrados (Marquardt-Levenberg, SigmaPlot 12.0, Systat Software Inc., San Jose, Califórnia, EUA).

Para a cinética de [desoxi-Hb + Mb] as análises foram conduzidas em dados de 15 s de ciclagem de linha de base até a resposta de “estado estacionário” de 80 s após o início do exercício (ou seja, variação de [desoxi-Hb + Mb] < 10% do valor medido por pelo menos 1 min) para minimizar a distorção do ajuste de curva visto quando períodos mais longos são analisados (DELOREY; KOWALCHUK; PATERSON, 2005; FERREIRA; HARPER *et al.*, 2005; FERREIRA; POOLE *et al.* 2005; GRASSI *et al.*, 2003; JONES; BURNLEY, 2009).

O modelo usado para ajustar a resposta cinética da [desoxi-Hb + Mb] foi monoexponencial, igual à equação 1:

$$[\text{HHb}](t) = [\text{HHb}](b) + A \cdot (1 - e^{-(t-\delta)/\tau}) \quad \text{Equação 3}$$

Onde b refere-se à ciclagem sem carga da linha de base e A,  $\delta$ , e  $\tau$  são a amplitude, atraso de tempo e constante de tempo.

A cinética geral de [desoxi-Hb + Mb] (~tempo para atingir 63% da resposta após o início do exercício) foi determinada pelo tempo médio de resposta (MRT=  $\tau + \delta$ ).

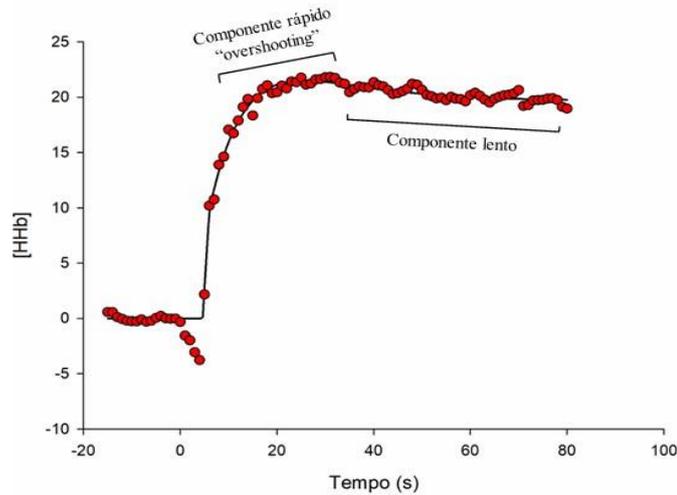
Com base em achados anteriores com outras populações de doenças (BAUER *et al.*, 2007; SPERANDIO *et al.*, 2009) e DPOC (CHIAPPA *et al.*, 2008), analisou-se sistematicamente a presença ou não de um “overshoot” para a [desoxi-Hb + Mb] após a resposta inicial “rápida” (Figura 4). Um modelo de dois componentes foi aplicado a esses dados, ou seja,

$$[\text{HHb}](t) = [\text{HHb}](b) + A_1(1 - e^{-(t-\delta_1)/\tau_1}) - A_2(1 - e^{-(t-\delta_2)/\tau_2}) \quad \text{Equação 4}$$

Onde os subscritos 1 e 2 correspondem aos dois componentes sequenciais (para cima e para baixo, respectivamente). Este modelo foi aplicado para definir adequadamente a duração do primeiro componente, ou seja, TD2. Considerando, no

entanto, as incertezas sobre o significado fisiológico real do componente descendente, apenas os parâmetros descritivos do componente ascendente foram considerados para análise estatística.

Figura 4 - “Overshooting” da resposta da desoxihemoglobina



Obs. A análise considerou apenas os parâmetros da fase rápida.

### **Análise dos dados, cálculo amostral e estatística**

Os dados foram analisados no programa estatístico PRISMA 6.0 (GraphPad Software, La Jolla California USA). A hipótese de nulidade a ser testada é a de que não houve diferença entre pacientes do GT e aqueles do GC, em relação ao  $\tau_{lim}$ . De acordo com a natureza da distribuição das variáveis, as medidas de tendência central e de dispersão utilizadas foram média e desvio padrão (DP) (paramétricas). Os dois grupos foram comparados estatisticamente no basal pelos testes *t*-Student para variáveis de distribuição paramétrica e com testes de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não-paramétrica. O modelo principal de investigação foi centrado na análise de variância de duas vias (ANOVA) com medidas repetidas para comparação de modificações intersujeitose grupos, entre as intervenções, no  $\tau_{lim}$  e *isotime*. Para as modificações incluindo intervalos de tempo, ANOVA de três vias com medidas repetidas foram utilizadas. Todas as variáveis foram testadas para normalidade de distribuição pela técnica estatística de Shapiro-Wilk. As análises de variância levaram em consideração a esfericidade pelo teste de Maulchy, e em caso de violação, foi aceita a correção de Greenhouse-Geiser. Análise *post-hoc* pelo

procedimento de Sidak para comparações múltiplas e correções apropriadas foram realizadas.

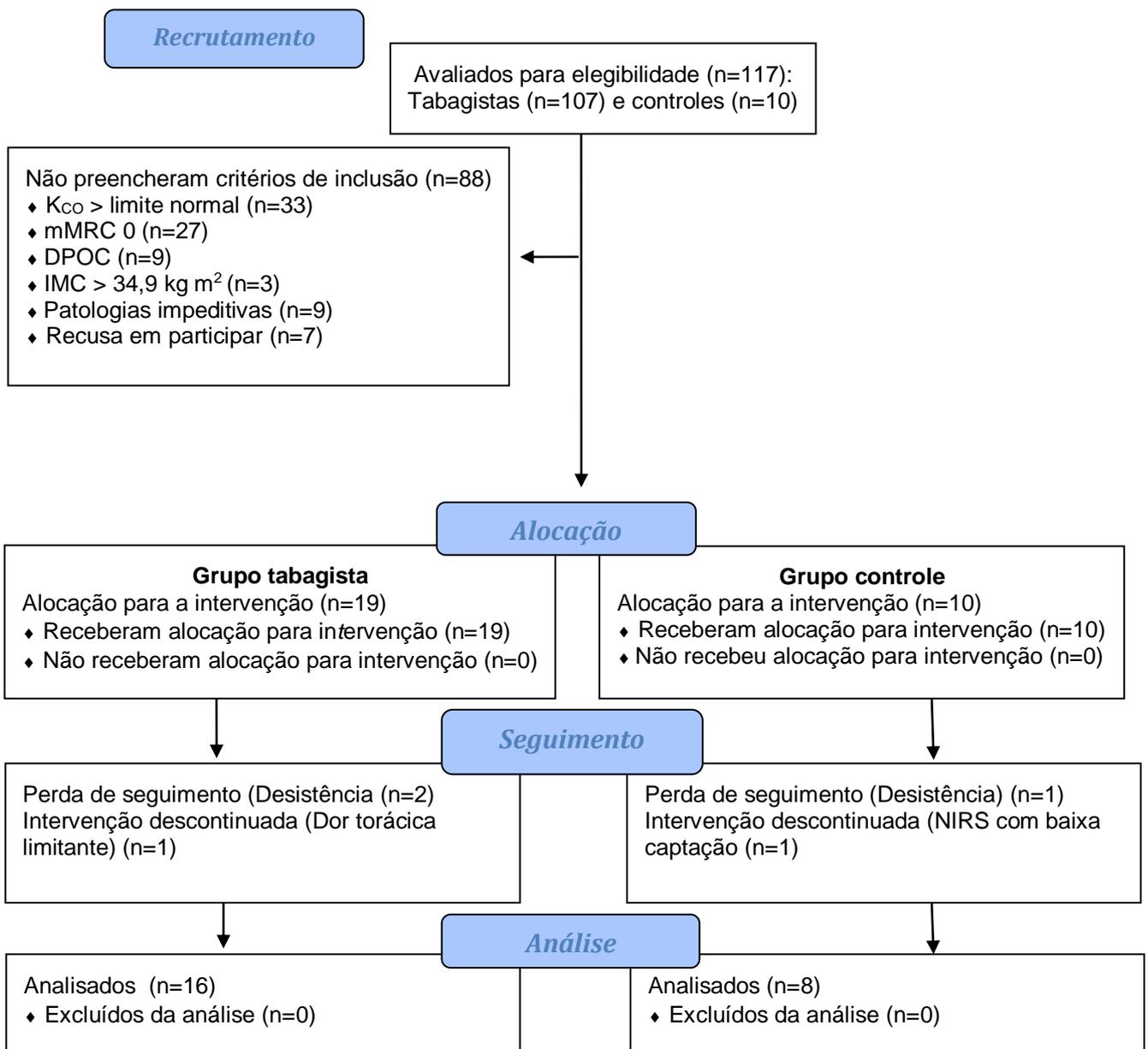
Tratou-se de um ensaio clínico randomizado e cruzado, cujo principal desfecho foi o  $T_{lim}$ . Este cálculo foi fundamentado em estudo de reprodutibilidade multicêntrico com 463 indivíduos, onde foi determinado que o coeficiente de variação para o  $T_{lim}$  foi de 24% e uma média de  $T_{lim}$  para aquele estudo de 480 s (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2016); portanto, com um DP da diferença de  $\pm 115$  s. Considerando um delineamento cruzado 2x2, e uma diferença mínima clinicamente importante (DMCI) de 100 s sugerida para testes de carga constante a 75% da  $W_{pico}$  para intervenção (MÜLLER *et al.*, 2015), foi calculado que 16 indivíduos do GT (com DMP) e 8 indivíduos do GC (sem exposição ao tabagismo) forneceriam ao estudo um poder de 85% com um alfa de 5%.

Para a análise da cinética do  $\dot{V}O_{2p}$ , estudo prévio de reprodutibilidade do laboratório LAFIR mostrou um DP da diferença entre o teste 1 e o teste 2 para a variável  $Tau$  de 5 s (para testes de degrau) (MÜLLER *et al.*, 2015). Este nível de confiabilidade para o mesmo tipo de estudo, também forneceu um poder adequado para as duas amostras escolhidas. O cálculo amostral foi realizado no programa PASS 11 (PASS software version 11.0, NCSS, Kaysville, UT, USA). O nível de significância estatística foi estabelecido em 0,05.

## 6 RESULTADOS

Para a realização deste estudo foram recrutados inicialmente 117 voluntários. Do total, foram selecionados 24 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão, com aderência integral ao fluxograma proposto. A figura 5 representa o fluxograma de seleção da amostra e seguimento do estudo, conforme CONSORT 2010.

Figura 5 - Fluxograma CONSORT



Fonte: Adaptado de Consort, 2010.

Os participantes foram alocados em dois grupos, sendo dezesseis para o GT (fumantes ativos ou ex-fumantes) e oito pertencentes ao GC (sem exposição ao tabagismo). As cinco visitas ocorreram entre fevereiro de 2021 e julho de 2022. As características basais totais dos grupos estão descritas na tabela 1. Os grupos foram pareados para gênero, idade, altura e IMC. Houve diferença quanto ao peso ( $p=0,008$ ). O tempo de exposição ao tabagismo foi de  $43,1\pm 7,4$  anos. O questionário CAT evidenciou uma pontuação mais elevada para o GT ( $p<0,001$ ). Quanto à escala mMRC, 62,5% dos indivíduos do GT encontravam-se no grau 2, 25% no grau 1 e 12,5% no grau 3. Com relação às comorbidades, em ambos os grupos, a HAS foi a patologia mais prevalente, seguida de depressão e de hipotireoidismo. No que se refere ao formulário para qualidade de vida, o SF-36, os domínios capacidade funcional, aspectos físicos e estado geral da saúde apresentaram valores significativamente menores para o GT. Já os domínios dor, vitalidade e saúde mental mostraram resultados com tendência menor também para o GT. Acerca do formulário de Baecke, o escore de exercício físico no lazer (EFL) e o escore total (ET) foram menores no GT, sem diferenças entre os grupos para o escore de atividades físicas de lazer e locomoção (ALL).

Tabela 1 - Principais características demográficas, clínicas, laboratoriais e questionários de qualidade de vida e de atividade física habitual dos grupos

Variáveis	GC(n=8)	GT(n=16)	p
<b>Demográficas</b>			
Gênero, M/F	4/4	5/11	0,412
Idade, anos	56,2±7,6	59,0±7,5	0,410
Peso, kg	75,0±9,6	63,4±9,0	<b>0,008</b>
Altura, cm	166,2±6,1	158,6±9,5	0,051
IMC, kg m <sup>2</sup>	27,1±2,8	25,75±9,2	0,198
<b>Clínicas</b>			
Maços/ano, total	0	52,6±27,7	<b>&lt;0,001</b>
CAT	2,6±2,9	14,6±8,0	<b>&lt;0,001</b>
mMRC (0/1/2/3/4)	0/0/0/0/0	0/4/10/2/0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Comorbidades</b>			
Hipertensão Arterial	2	5	0,950
Depressão	1	4	0,631
Hipotireoidismo	2	1	0,249
Artrite Reumatoide	0	2	0,536
Hipertireoidismo	0	1	0,952
Dislipidemia	0	1	0,952
<b>Medicamentos</b>			
<b>antihipertensivos</b>			
IECA /BRA/BB/BCC/Tiazídico	0/2/0/0/0	3/2/2/1/1	0,643
<b>Laboratoriais</b>			
Hemoglobina, g/dL	13,3±1,0	14,2±1,2	0,067
Creatinina, mg/dL	0,9±0,3	0,9±0,2	0,967
Glicose, mg/dL	94,1±5,6	94,1±14,7	0,830
<b>Questionários</b>			
SF-36 (Domínios)			
Capacidade Funcional	93,1±4,6	56,5±24,5	<b>&lt;0,001</b>
Aspectos Físicos	96,9±8,8	57,8±43,5	<b>0,031</b>
Dor	72,0±18,8	53,9±23,3	0,071
Estado Geral da Saúde	67,4±6,9	51,7±15,4	<b>0,012</b>
Vitalidade	73,1±13,1	57,8±21,1	0,075
Aspectos Sociais	79,7±21,0	75,0±20,9	0,637
Aspectos Emocionais	67,0±39,8	58,0±44,7	0,715
Saúde Mental	81,0±11,0	64,0±21,0	0,054
Baecke			
Escore de EFL	3,1±0,7	2,0±0,8	<b>0,002</b>
Escore de ALL	2,5±0,4	2,1±1,0	0,217
Escore total	5,5±0,8	4,1±1,6	<b>0,007</b>

ALL: atividades físicas de lazer e locomoção; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; CAT: COPD Assessment Test; EFL: exercícios físicos no lazer; F: feminino; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; M: masculino; mMRC: *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey*.

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão da média. Para medidas de frequência utilizou-se o teste do qui-quadrado. Considerando um nível de significância de 0,05.

As principais variáveis dos TFP (espirometria e DL<sub>CO</sub>) estão apresentadas na tabela 2. Os valores de DL<sub>CO</sub> foram corrigidos pela Hb (DL<sub>CO</sub> corrigida).

Tabela 2 - Variáveis dos testes de função pulmonar dos grupos

Variáveis	GC(n=8)	GT(n=16)	p
VEF <sub>1</sub> , L pós	3,1±0,5	2,5±0,7	0,063
VEF <sub>1</sub> , % previsto pós	100,7±10,7	94,6±12,6	0,259
CVF, L pós	3,8±0,7	3,4±0,9	0,275
CVF, % previsto pós	99,2±4,4	101,6±12,8	0,616
VEF <sub>1</sub> /CVF, % pós	79,8±5,9	74,4±4,3	<b>0,017</b>
FEF <sub>25-75%</sub> , L s <sup>-1</sup>	3,3±1,1	2,0±0,9	<b>0,006</b>
FEF <sub>25-75%</sub> , % previsto	116,8±39,3	80,8±28,4	<b>0,017</b>
DL <sub>CO</sub> , mL min <sup>-1</sup> mmHg <sup>-1</sup>	19,8±3,4	13,6±5,0	<b>0,004</b>
DL <sub>CO</sub> corrigida, mL min <sup>-1</sup> mmHg <sup>-1</sup>	20,8±3,5	13,3±5,0	<b>&lt;0,001</b>
DL <sub>CO</sub> , % previsto	67,0±5,6	50,3±11,1	<b>&lt;0,001</b>
DL <sub>CO</sub> /VA	4,8±0,5	3,3±0,4	<b>&lt;0,001</b>
DL <sub>CO</sub> /VA, % previsto	98,3±7,1	65,9±8,1	<b>&lt;0,001</b>
VA	4,3±1,0	3,9±1,2	0,471

CVF: capacidade vital forçada; DL<sub>CO</sub>: capacidade de difusão do monóxido de carbono; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado em 25-75% da manobra de capacidade vital forçada; VA: volume alveolar; VEF<sub>1</sub>: volume expirado forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>/CVF: índice de *Tiffeneau*.

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 0,05.

A tabela 3 detalha as características do ECO-TT, com FEVE média preservada (o valor mais baixo foi de 62%).

Tabela 3 - Principais variáveis do ecocardiograma doppler transtorácico dos grupos

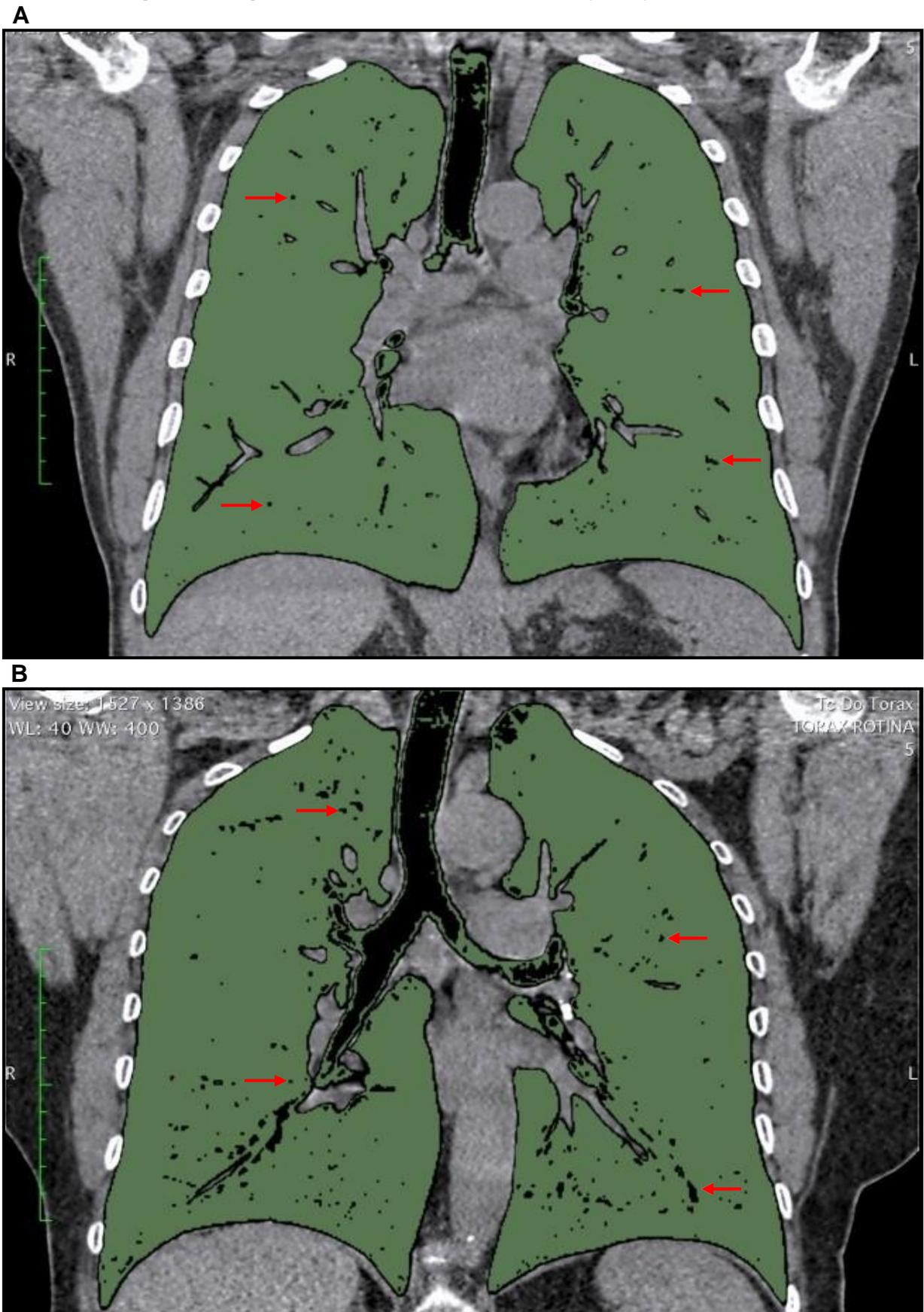
Variáveis	GC(n=8)	GT(n=16)	p
SIV, mm	9,0±1,4	9,0±1,0	0,975
PPVE, mm	8,8±1,0	8,3±0,7	0,242
Massa, g	153,5±60,0	129,2±26,4	0,298
VED, mm	47,5±4,8	45,1±4,0	0,196
VES, mm	28,0±4,1	26,0±3,3	0,234
VD, mm	21,0±4,5	21,5±1,5	0,706
AE, mm	34,8±5,4	33,2±3,7	0,428
Fração de ejeção, %	72,7±8,5	73,6±4,1	0,721
PAP, mmHg (> 35/< 35)	0/8	0/16	0,950

AE: átrio esquerdo; PAP: pressão de artéria pulmonar; PPVE: parede posterior do VE; SIV: septo interventricular; VD: ventrículo direito; VED: diâmetro diastólico do VE; VES: diâmetro sistólico do VE.

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão da média. Para medidas de frequência utilizou-se o teste do qui-quadrado. Considerando um nível de significância de 0,05.

No tocante às variáveis obtidas da TCAR do tórax, o GT apresentou uma área de secção transversal (AST)<sub><5mm</sub> de 0,6 ± 0,1% e uma LAA de 1,7 ± 1,3% (média ± DP). A figura 4 ilustra imagens axiais da TCAR do tórax de dois participantes com LAA de 0,6% (A) e 2,1% (B), respectivamente, classificadas como leves de acordo com a declaração da Fleischner Society (LYNCH *et al.*, 2015).

Figura 6 - Imagens axiais da TCAR do tórax de dois participantes do estudo



Setas vermelhas indicam áreas de enfisema (lucências lobulares).

**Fonte:** Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Leandro Basso e adaptadas pelo autor.

Os resultados do TECP incremental estão sumarizados na tabela 4. Quanto à carga (em W e % previsto), o GT teve uma *performance* menor ( $p=0,002$  e  $p=0,009$ , respectivamente) em relação ao GC. No que tange às respostas ventilatórias, o  $\dot{V}_{E\text{pico}}$  foi menor no GT ( $p=0,013$ ), ao passo que o  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2\text{slope}$  e o  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2\text{ slope \% previsto}$  foram maiores no referido grupo ( $p=0,05$  e  $p=0,016$ , respectivamente). O  $VC_{\text{pico}}$  teve uma tendência menor no GT ( $p=0,054$ ). Concernente às respostas metabólicas, o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  (em  $L\text{ min}^{-1}$ ), o  $\dot{V}O_2$  (% previsto) e a razão de troca respiratória (R) apresentaram valores mais baixos ( $p=0,007$ ,  $p=0,026$  e  $p=0,049$ ) no GT. Houve uma tendência menor para o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  (em  $mL\text{ kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ ) no GT ( $p=0,060$ ). Com relação às trocas gasosas pulmonares, os valores de  $PETCO_2$  e  $SpO_2$  não mostraram diferenças entre os grupos. No que se refere às respostas cardiovasculares, a  $PAS_{\text{pico}}$  e o  $\dot{V}O_2/FC$  foram semelhantes entre os grupos ( $p=0,500$  e  $p=0,280$ ), com  $PAD_{\text{pico}}$  maior no GT ( $p=0,032$ ) e  $FC_{\text{pico}}$  maior no GC ( $p=0,003$ ). No que diz respeito às respostas sensoriais, não houve diferença entre os grupos para a percepção de esforço respiratório e das pernas ( $p=0,157$  e  $p=0,536$ ; respectivamente).

Tabela 4 - Principais respostas fisiológicas e sensoriais no pico do teste de exercício cardiopulmonar incremental progressivo nos grupos

Variáveis	GC(n=8)	GT(n=16)	p
Carga, w	139,4±46,7	81,5±28,6	<b>0,002</b>
Carga, % previsto	91,3±39,2	56,6±25,6	<b>0,009</b>
<b>Respostas ventilatórias</b>			
$\dot{V}_E$ , L min <sup>-1</sup>	68,4±15,0	51,0±15,0	<b>0,013</b>
$\dot{V}_E/VVM$ , %	0,5±0,1	0,5±0,2	0,878
VC, L	1,8±0,4	1,5±0,5	0,054
FR, rpm	34,0±6,8	35,6±7,2	0,590
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	30,1±4,6	34,6±6,4	0,085
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope	24,2±1,9	30,4±6,4	<b>0,005</b>
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope, % previsto	89,5±5,5	109,2±21,6	<b>0,016</b>
Ti	0,7±0,2	0,8±0,2	0,284
Ti/Ttot, %	45,7±0,2	46,3±3,1	0,671
<b>Respostas metabólicas</b>			
$\dot{V}O_2$ , L min <sup>-1</sup>	1,8±0,5	1,2±0,3	<b>0,007</b>
$\dot{V}O_2$ , mL kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	23,1±4,4	19,3±4,4	0,060
$\dot{V}O_2$ , % previsto	108,0±16,3	90,4±17,1	<b>0,026</b>
R	1,3±0,1	1,2±0,1	<b>0,049</b>
$\dot{V}O_2$ /carga, mL min <sup>-1</sup> w <sup>-1</sup>	9,0±0,6	9,1±1,7	0,365
<b>Trocas gasosas pulmonares</b>			
PETCO <sub>2</sub> , mmHg	39,0±5,2	35,0±5,0	0,077
SpO <sub>2</sub> , %	96,7±1,6	96,8±1,0	0,822
<b>Respostas cardiovasculares</b>			
PAS, mmHg	157,5±15,0	152,5±18,0	0,500
PAD, mmHg	71,2±6,4	78,1±6,5	<b>0,032</b>
FC, bpm	159,0±10,3	130,2±23,0	<b>0,003</b>
$\dot{V}O_2/FC$ , mL min <sup>-1</sup> bpm <sup>-1</sup>	11,2±3,4	9,8±2,6	0,280
<b>Respostas sensoriais</b>			
BorgR	6,9±1,9	7,9±1,5	0,157
BorgP	10,0±0,0	9,8±0,7	0,536

BorgR: percepção de esforço respiratório; BorgP: percepção de esforço nas pernas; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PETCO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono; R: troca respiratória; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; Ti: tempo inspiratório; T<sub>lim</sub>: tempo limite de tolerância ao esforço físico; T<sub>tot</sub>: tempo total; VC: volume corrente;  $\dot{V}_E$ : ventilação minuto;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ : equivalente ventilatório de dióxido de carbono;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio; VVM: ventilação voluntária máxima.

Os dados estão apresentados como média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 0,05.

A tabela 5 apresenta a avaliação do efeito do grupo experimental, do tratamento com sildenafila e a interação entre estes dois fatores, em relação às variáveis no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no T<sub>lim</sub>. O  $\dot{V}O_2$  (em mL kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>) foi menor no GT nas condições de placebo e de sildenafila em relação ao GC (p=0,003). GT diferente de GC, independente da droga para  $\dot{V}_E$  e para VC (p=0,016 e p=0,032; respectivamente). GT diferente do GC, independente da droga para PETCO<sub>2</sub> (p=0,033). A FC foi menor no GT nas condições de placebo e de sildenafila (p=0,007). Não houve diferença entre os grupos no T<sub>lim</sub>, no  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , na

FR, na SpO<sub>2</sub> e na percepção de esforço respiratório e das pernas. Ocorreu interação para as variáveis  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  e VC ( $p=0,033$  e  $p=0,003$ ; respectivamente) no GT sildenafil.

Tabela 5 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no  $T_{lim}$

Variáveis	GC (n=8)		GT(n=16)		p Tratamento	p Grupo	p Interação
	Placebo	Sildenafil	Placebo	Sildenafil			
$T_{lim}$ , s	326±113	326±103	348±110	356±107	0,813	0,568	0,813
$\dot{V}O_2$ , mL kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	1,77±0,56	1,73±0,48	1,20±0,31**	1,21±0,30**	0,720	<b>0,003</b>	0,720
$\dot{V}_E$ , L min <sup>-1</sup>	68±11	67±14	49±16*	52±16	0,531	<b>0,016</b>	0,159
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	32±6	31±5	35±6	37±8	0,428	0,100	<b>0,033</b>
VC, L	2,0±0,5	1,9±0,5	1,4±0,5*	1,5±0,5	0,915	<b>0,032</b>	<b>0,003</b>
FR, rpm	36±8	36±6	35±11	35±10	0,950	0,751	0,659
SpO <sub>2</sub> , %	96,5±1,4	96,5±1,1	96,8±0,9	96,7±1,0	0,871	0,601	0,871
PETCO <sub>2</sub> , mmHg	38±7	39±6	34±4	33±5*	0,865	<b>0,033</b>	0,077
FC, bpm	160±13	159±13	129±25**	132±27*	0,383	<b>0,007</b>	0,140
BorgR	7,0±2,1	7,1±2,4	8,3±1,6	8,1±1,8	0,952	0,087	0,762
BorgP	9,4±1,8	9,0±1,9	9,7±0,9	9,6±1,0	0,257	0,413	0,566

BorgR: percepção de esforço respiratório; BorgP: percepção de esforço nas pernas; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PETCO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio;  $T_{lim}$ : tempo limite de tolerância ao esforço físico; VC: volume corrente;  $\dot{V}_E$ : ventilação minuto;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ : equivalente ventilatório de dióxido de carbono;

$\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio.

Os dados estão apresentados como média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 0,05. \*  $p<0,05$  do GC placebo comparado ao GT placebo; \*\*  $p<0,01$  do GC placebo comparado ao GT; \*  $p<0,05$  do GC sildenafil comparado ao GT sildenafil; \*\*  $p<0,01$  do GC sildenafil comparado ao CT sildenafil.

A tabela 6 compara os efeitos de placebo vs. sildenafil no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no *isotime* (180 s). O  $\dot{V}O_2$  (em mL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) foi menor no GT nas condições de placebo e de sildenafil em relação ao GC ( $p=0,002$ ). GT diferente de GC, independente da droga para  $\dot{V}_E$  e VC ( $p=0,029$  e  $p=0,020$ ; respectivamente). A FC foi menor no GT nas condições de placebo e de sildenafil ( $p=0,003$ ). Não houve diferença entre os grupos no  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , na FR, na SpO<sub>2</sub>, no PETCO<sub>2</sub> e na percepção de esforço respiratório e das pernas.

Tabela 6 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos no *isotime*

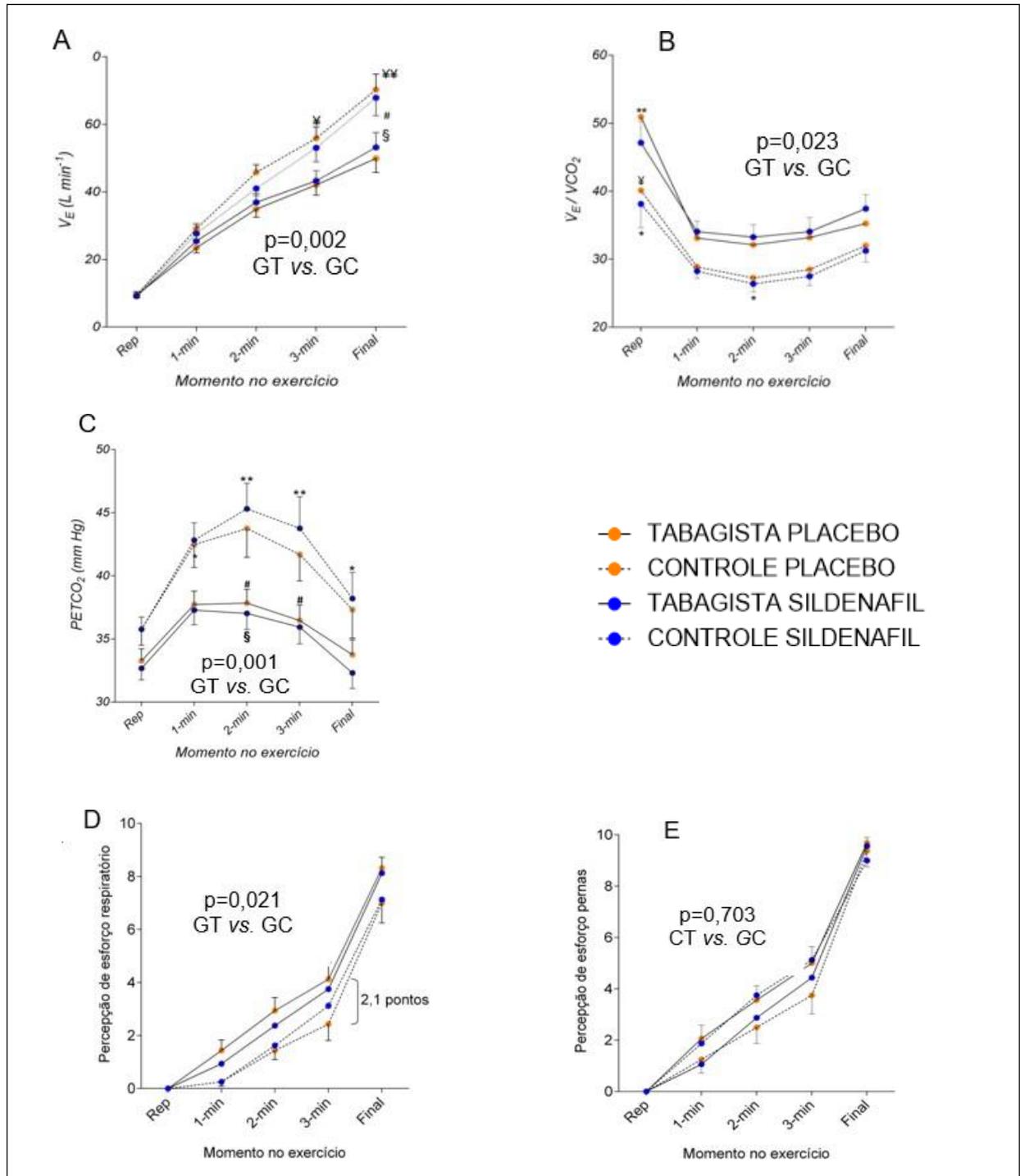
Variáveis	GC (n=8)		GT (n=16)		p Tratamento	p Grupo	p Interação
	Placebo	Sildenafil	Placebo	Sildenafil			
$\dot{V}O_2$ , mL kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	1,58±0,41	1,63±0,47	11±0,28**	1,10±0,28**	0,749	<b>0,002</b>	0,523
$\dot{V}_E$ , L min <sup>-1</sup>	54±12	55±14	41±12*	42±13	0,461	<b>0,029</b>	0,703
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	31±7	30±5	35±7	36±8	0,746	0,115	0,182
VC, L	2,03±0,72	1,91±0,68	39±0,42*	1,42±0,44	0,337	<b>0,020</b>	0,096
FR, rpm	30±10	31±9	30±9	32±8	0,193	0,933	0,800
SpO <sub>2</sub> , %	96±1	96±1	97±1	97±1	0,621	0,597	0,621
PETCO <sub>2</sub> , mmHg	39±8	39±7,0	34±5	34±5	0,999	0,055	0,830
FC, bpm	154±12	154±13	123±24**	125±24**	0,498	<b>0,003</b>	0,651
BorgR	5,4±2,1	4,9±2,5	6,3±2,8	6,0±2,6	0,432	0,342	0,792
BorgP	6,8±3,1	7,1±2,7	7,3±2,5	6,7±2,4	0,869	0,975	0,412

BorgP: percepção de esforço nas pernas; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PETCO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; VC: volume corrente;  $\dot{V}_E$ : ventilação minuto;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ : equivalente ventilatório de dióxido de carbono;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio.

Os dados estão apresentados como média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 0,05. \*p<0,05 do GC placebo comparado ao GT placebo; \*\* p<0,01 do GC placebo comparado ao GT; \* p<0,05 do GC sildenafil comparado ao GT sildenafil; \*\* p<0,01 do GC sildenafil comparado ao GT sildenafil.

O painel 1 mostra o detalhamento das variáveis  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , PETCO<sub>2</sub> e a percepção de esforço respiratório e das pernas, na condição placebo vs. sildenafil, no exercício de taxa constante de alta intensidade dos grupos, do repouso ao *isotime*, e ao final do exercício. Houve diferença significativa entre o GT e GC para todas estas variáveis escolhidas (p<0,05), exceto para percepção de esforço nas pernas (p>0,05). Não houve diferença para a condição tratamento (placebo vs. sildenafil) para os grupos (p>0,05) e a interação foi não-significativa (p>0,05) em todas as análises. Detalhes gráficos e destaques significativos estatisticamente são mostrados no painel 1.

Painel 1 - Efeitos comparativos sobre ventilação minuto (A), equivalente ventilatório (B), PETCO<sub>2</sub> (C), percepção de esforço respiratório (D) e pernas (E) para o GC vs. GT em vários momentos do exercício de taxa constante de alta intensidade



Utilizou-se ANOVA de três vias com medidas repetidas. \*  $p < 0,05$  GC placebo vs. GT placebo; \*\*  $p < 0,01$  GC placebo vs. GT placebo; #  $p < 0,05$  GC sildenafil vs. GT placebo; ##  $p < 0,01$  GC sildenafil vs. GT placebo; §  $p < 0,05$  GT sildenafil vs. GC placebo; \*  $p < 0,05$  GC sildenafil vs. GT sildenafil; \*\*  $p < 0,01$  GC sildenafil vs. GT sildenafil; \*  $p < 0,05$  GC sildenafil vs. GT sildenafil; \*\*  $p < 0,01$  GC sildenafil vs. GT sildenafil.

A tabela 7 representa a comparação de placebo vs. sildenafil em parâmetros específicos da cinética do  $\dot{V}O_2$  e da [HHb] no músculo *vastus lateralis* direito no

exercício de alta intensidade e taxa de trabalho constante dos grupos. Quanto à cinética do  $\dot{V}O_2$ , a amplitude foi menor no GT placebo em relação ao GC placebo ( $p < 0,05$ ), assim como no GT sildenafil em relação ao GP sildenafil ( $p < 0,01$ ). No platô, o valor foi menor no GT placebo vs. GC placebo ( $p < 0,01$ ), bem como no GT sildenafil em relação ao GC sildenafil ( $p < 0,01$ ).

Tabela 7 - Efeitos comparativos de placebo vs. sildenafil em parâmetros selecionados da cinética do consumo pulmonar de oxigênio e da desoxihemoglobina no músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade e taxa de trabalho constante dos grupos

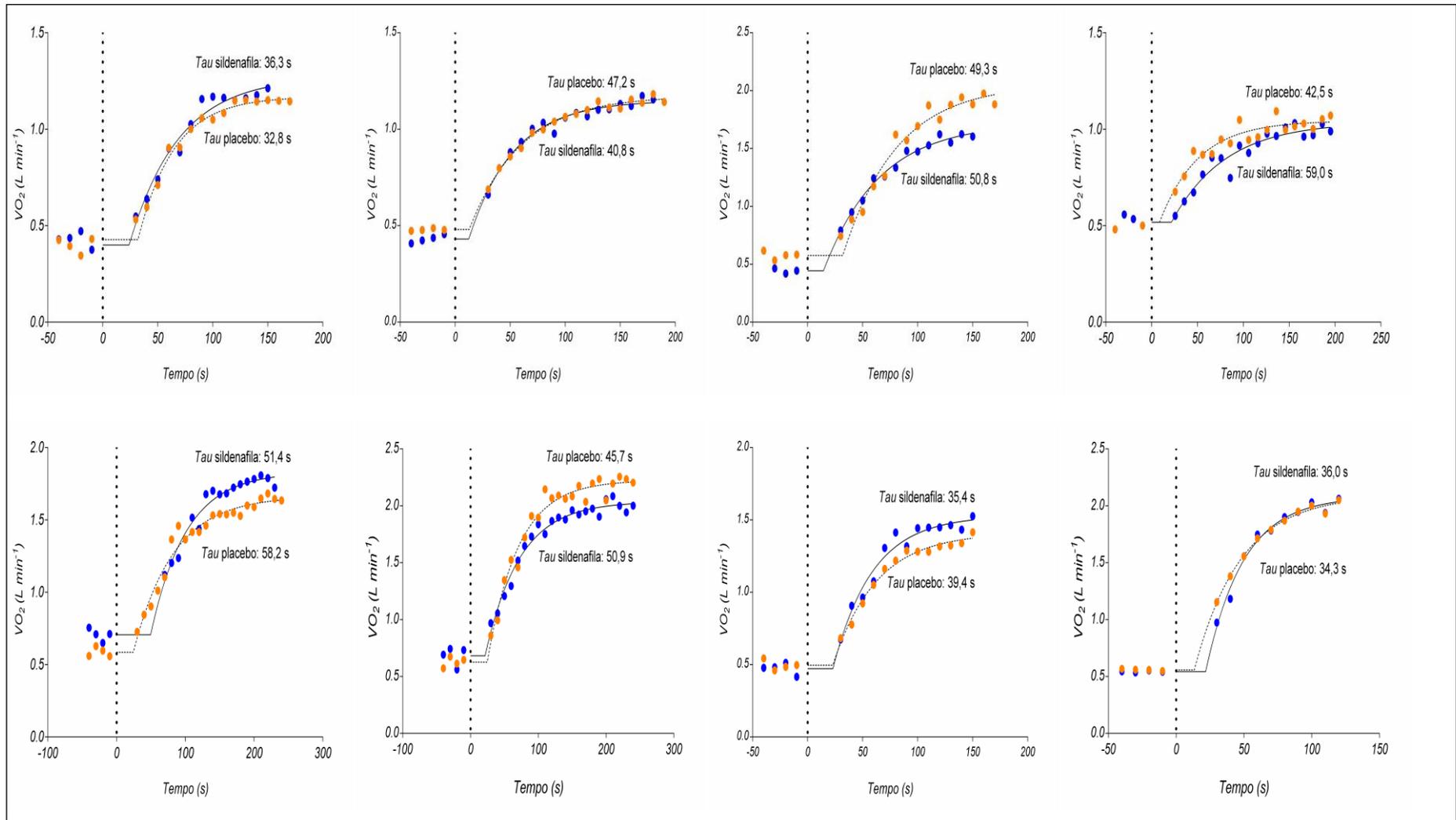
Variáveis	GC (n=8)		GT (n=16)		p Tratamento	p Grupo	p Interação
	Placebo	Sildenafil	Placebo	Sildenafil			
<b>Cinética <math>\dot{V}O_2</math></b>							
Amplitude, L min <sup>-1</sup>	1,07±0,41	1,06±0,37	0,69±0,24	0,68±0,26	0,799	<b>0,006</b>	0,799
$\delta$ , s	21,1±8,7	24,0±11,7	21,7±8,1	19,4±6,3	0,859	0,526	0,197
$\tau$ , s	43,7±8,3	45,1±9,0	48,5±12,0	50,7±21,7	0,596	0,369	0,908
Platô	1,60±0,47	1,59±0,43	1,12±0,27	1,12±0,28	0,349	<b>0,004</b>	0,349
<b>Cinética [HHb]</b>							
Amplitude, $\mu\text{m cm}^{-1}$	12,6±7,6	12,2±8,7	10,2±8,8	10,2±8,6	0,731	0,576	0,735
$\delta$ , s	5,3±3,7	4,4±3,2	6,2±3,3	7,5±6,0	0,837	0,247	0,342
$\tau$ , s	6,9±2,4	6,2±2,8	8,9±3,9	8,1±2,9	0,280	0,142	0,921
MRT, s	12,2±4,9	10,6±4,7	15,1±5,2	15,6±8,0	0,691	0,126	0,444

$\delta$ : *time delay*; MRT: tempo de resposta média;  $\tau$ : constante de tempo.

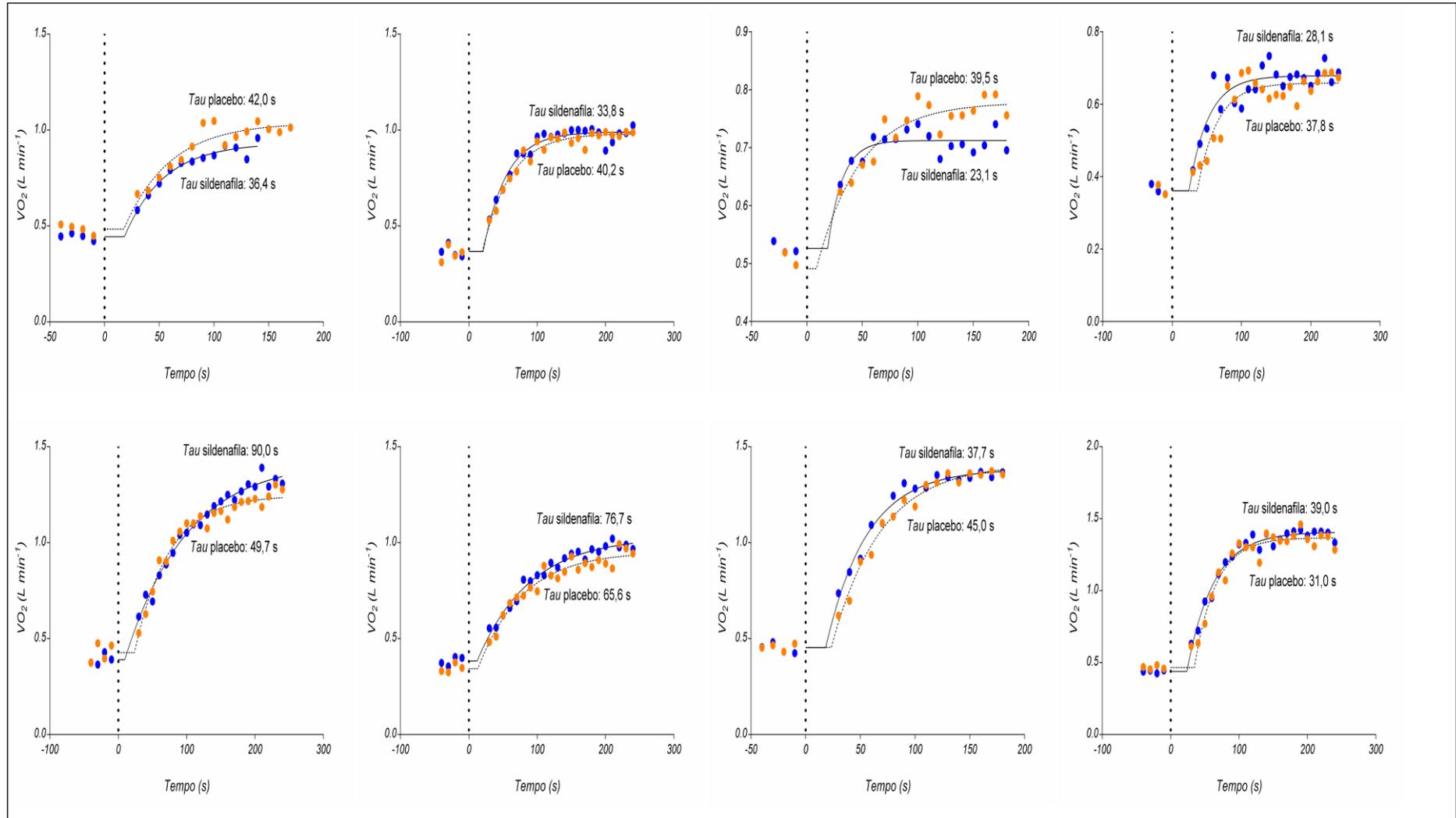
Os dados estão apresentados como média±desvio padrão da média. Considerando um nível de significância de 0,05.

O painel 2 ilustra o comportamento da cinética individual do  $\dot{V}O_2$  do GC (n=8) e os painéis 3 (n=16) e 4 (continuação, n=16) do GT, com os valores numéricos da constante  $\tau$  para placebo vs. sildenafil. Por fim, o painel 5 reproduz a cinética da [HHb] do GC (n=7) e os painéis 6 (n=15) e 7 (continuação, n=15) do GT, na devida ordem, com os valores da constante  $\tau$  para placebo vs. sildenafil. Por questões metodológicas, as análises de um integrante do GC e de um participante do GT foram desconsideradas desconsideradas na análise da cinética da [HHb]. O fenômeno de “overshooting” para a [desoxi-Hb + Mb] após a resposta inicial “rápida” ocorreu em três voluntárias do GT (Painel 7).

Painel 2 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso-exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GC (n=8)

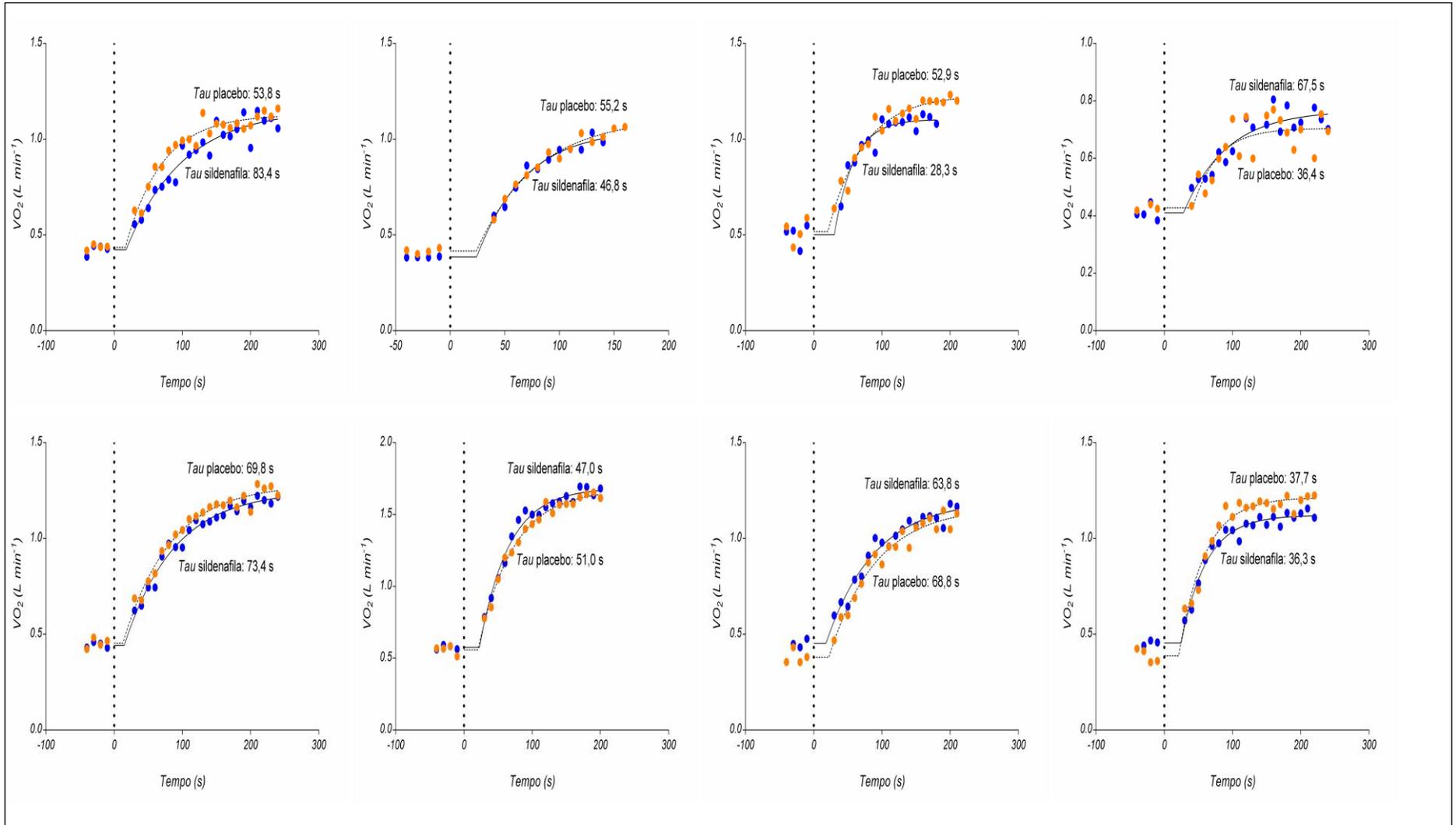


Painel 3 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso-exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GT (n=16)

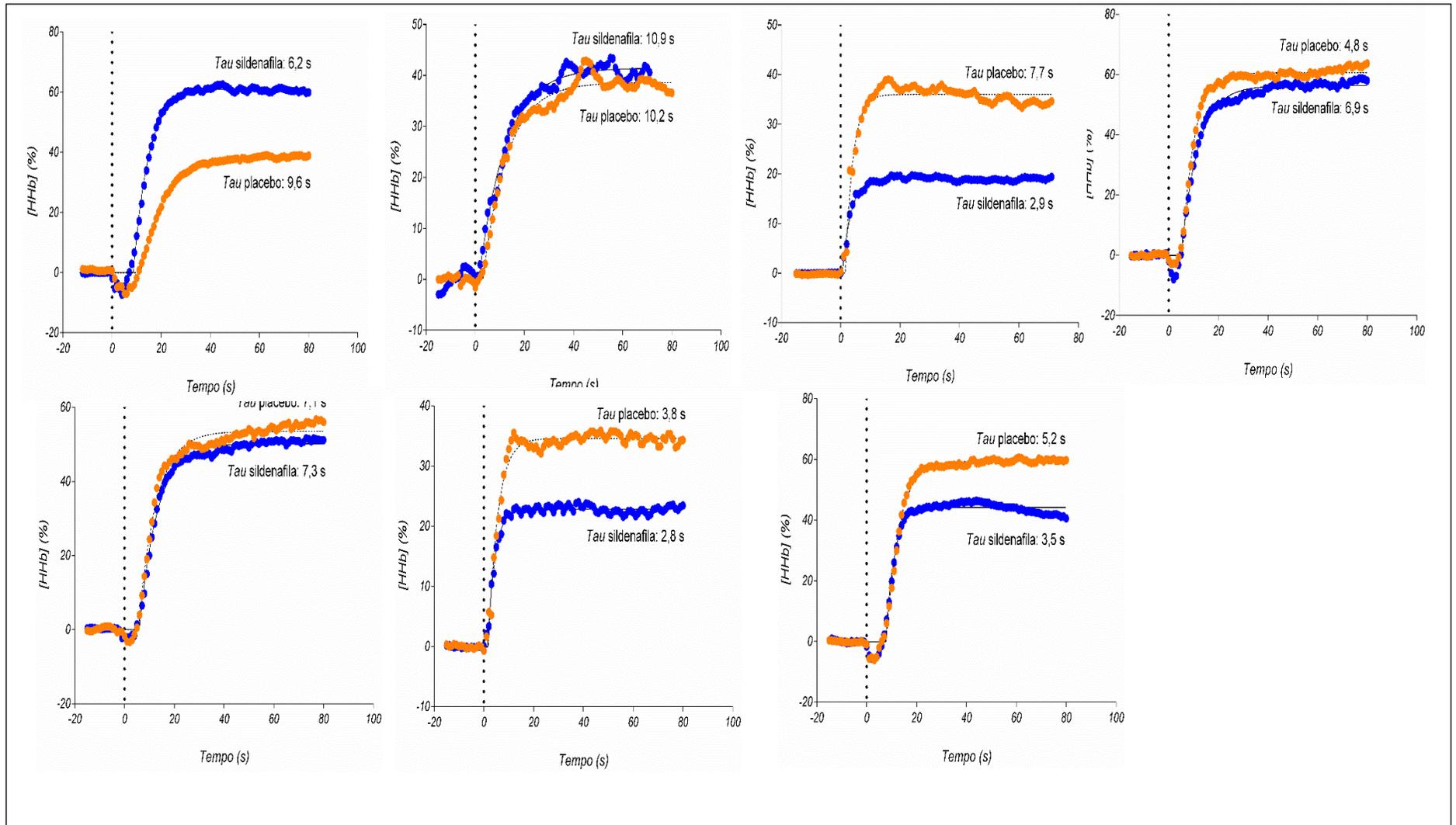


● Placebo; ● sildenafil;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio.

Painel 4 - Respostas individuais para cinética monoexponencial da fase II do consumo de oxigênio na transição repouso- exercício de alta intensidade em cicloergômetro para o GT (continuação, n=16)

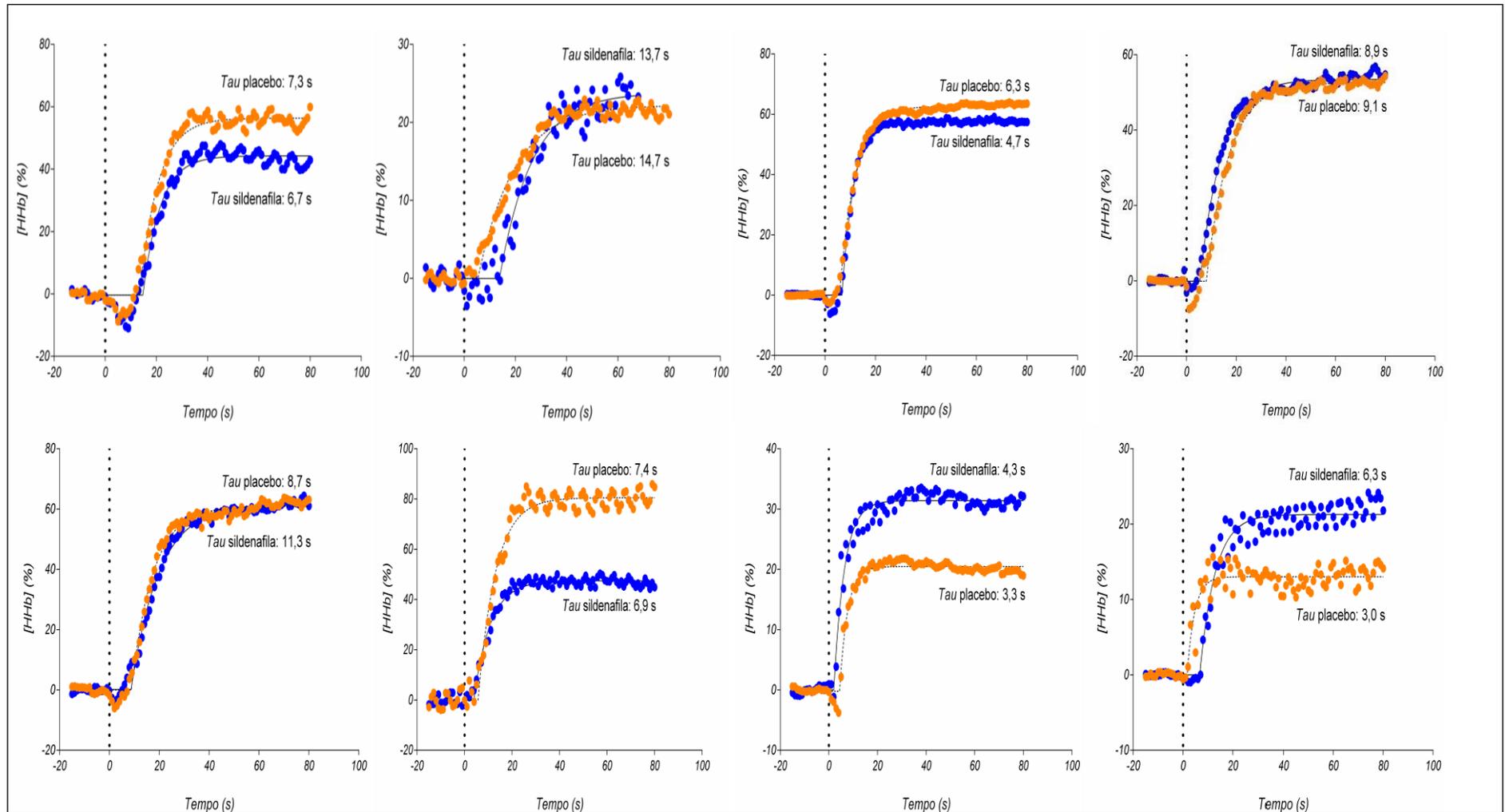


Painel 5 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GC (n=7)



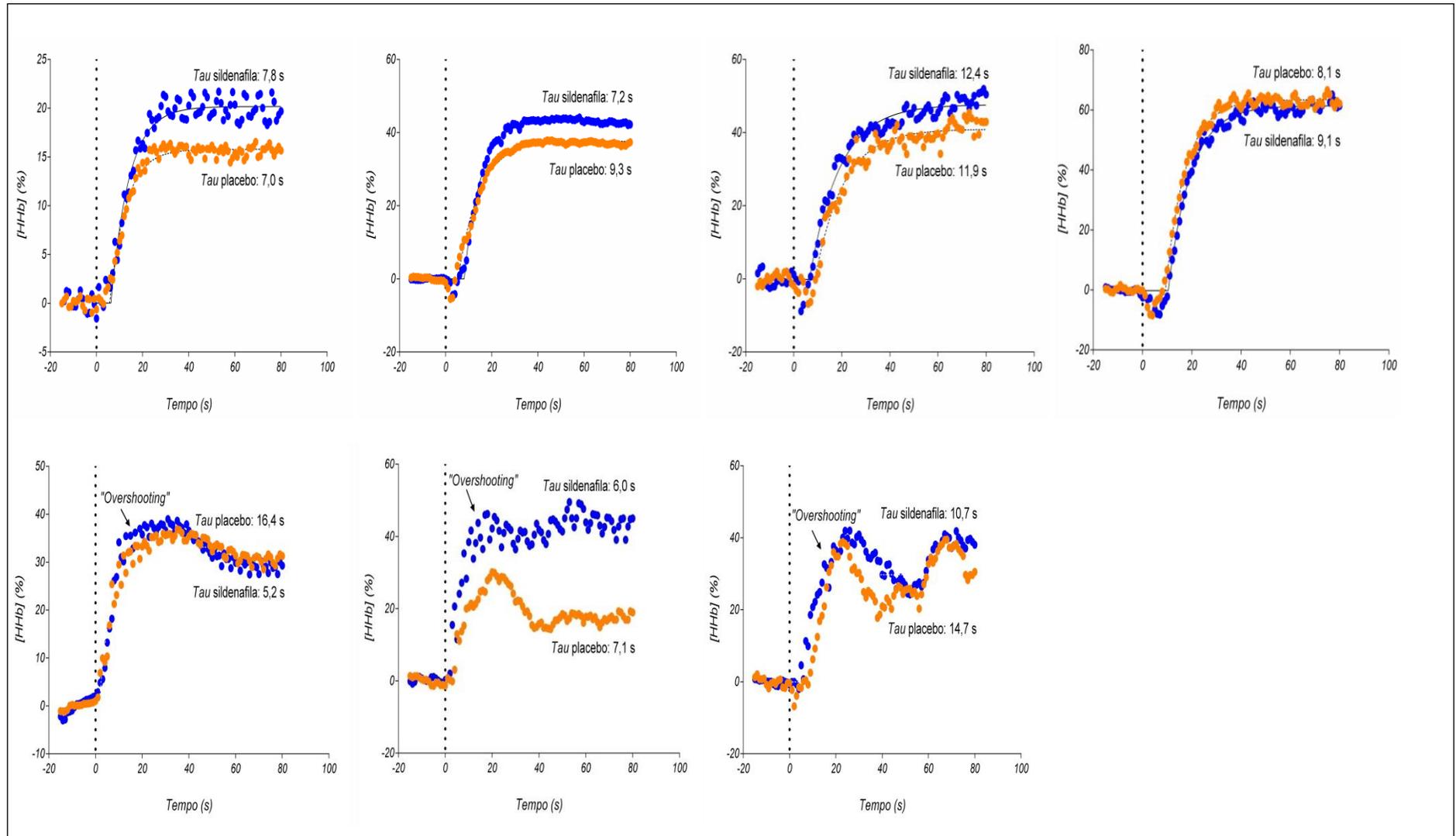
● Placebo; ● sildenafil; [HHb]: desoxihemoglobina.

Painel 6 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vastus lateralis no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GT (n=15)



● Placebo; ● sildenafil; [HHb]: desoxihemoglobina.

Painel 7 - Respostas individuais para cinética monoexponencial para desoxihemoglobina do músculo vasto lateral no exercício de alta intensidade em cicloergômetro para GT (continuação, n=15)



● Placebo; ● sildenafil; [HHb]: desoxihemoglobina. "Overshooting" (setas) após a resposta inicial "rápida".

## 7 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados indicaram que a administração oral de sildenafil em dose única não trouxe benefícios nas respostas ao exercício em cicloergômetro em fumantes sintomáticos com suspeita de DMP. Embora o vasodilatador testado não tenha mostrado melhora no  $T_{lim}$ , na cinética de captação pulmonar e na extração muscular de  $O_2$ , buscou-se identificar melhor um possível fenótipo vascular nessa população, através de critérios clínico-funcionais e de imagem. Com isso, abre-se uma janela para uma futura abordagem terapêutica direcionada à circulação pulmonar, antes do surgimento da DPOC.

Neste estudo, os indivíduos dos dois grupos foram pareados por gênero, idade e IMC, apesar do GT ter apresentado valores menores do peso em relação ao GC. No estudo de Phillips *et al.* (2021), o grupo DPOC leve apresentou um peso menor em relação ao GC, sem significância estatística.

Na elaboração de um possível critério clínico para DMP, utilizou-se para o GT o tempo de exposição ao tabaco, com a média encontrada quatro vezes mais o mínimo requerido inicialmente, além da carga tabágica superior a 20 maços/ano.

Como esperado, o questionário CAT evidenciou uma pontuação mais elevada para o GT. Ao utilizar o CAT para investigar os sintomas, Woodruff *et al.* (2016) verificaram que tanto os sintomas respiratórios (tosse e expectoração) quanto os mais sistêmicos ou menos específicos (dispneia, sibilos e limitação de atividades e energia) estão distribuídos igualmente entre os fumantes sintomáticos, independentemente de haver comprometimento do  $VEF_1$ . Alcaide *et al.* (2017) publicaram um estudo transversal com dados de 203 fumantes atuais/ex-fumantes com espirometria normal: 154 com enfisema detectado visualmente por TC e 49 sem enfisema, todos parte de um programa de rastreamento de câncer de pulmão. Fumantes atuais/ex-fumantes sem enfisema apresentaram escores CAT mais baixos em comparação com aqueles com enfisema e  $DL_{CO}$  normal.

Outro fator, o mMRC, teve a maioria dos indivíduos do GT no grau 2 ( $n=10$ ), 4 no grau 1 e 2 no grau 3. A observação dos sintomas deve incluir autorrelato sempre que possível para capturar com precisão as experiências dos pacientes (JOHNSON *et al.*, 2017). Entretanto, o mMRC pode subnotificar os sintomas naqueles com doença mais leve e que se tornaram menos ativos devido à dispneia (SOUMAGNE *et al.*, 2016) e não responde muito para detectar alterações (EKSTRÖM *et al.*, 2019).

Dessa forma, o envolvimento do clínico pode fornecer uma representação mais precisa do estado do paciente, o que é relevante na doença cardiorrespiratória.

Na seleção da amostra do GT, os indivíduos não poderiam ter diagnóstico espirométrico de DPOC. Todavia, sinais de redução de fluxos pulmonares expiratórios puderam ser observados, como valores reduzidos de  $VEF_1/CVF$  e  $FEF_{25-75\%}$ , que se relacionam principalmente com a redução do fluxo expiratório. Alterações nessas variáveis estão associadas ao aumento da resistência de vias aéreas de todos os calibres, sendo que mais especificamente o  $FEF_{25-75\%}$  anormal pode representar alterações histológicas das vias aéreas mais periféricas (PEREIRA, 2002).

Por sua vez, como esperado, o GT apresentou valores de  $DL_{CO}$  reduzidos, tal como a  $DL_{CO}$  corrigida e a  $DL_{CO}/VA$  ou  $K_{CO}$ . O VA não apresentou diferença entre os grupos. A  $DL_{CO}$  continua sendo o único teste de função pulmonar não invasivo que fornece uma imagem integrada da eficiência das trocas gasosas nos pulmões humanos (NEDER *et al.*, 2019). Alterações na  $DL_{CO}$  e  $K_{CO}$  com o VA são relevantes para a interpretação precisa da difusão em pacientes com volumes pulmonares baixos. A  $K_{CO}$  prejudicada é um marcador crítico de microangiopatia pulmonar (NEDER *et al.*, 2019). Logo, no caso de acometimento predominantemente microvascular, espera-se que o VA esteja normal (acima de 80% do previsto) associado com  $DL_{CO}$  reduzida, sendo o resultado final uma baixa eficiência nas trocas gasosas ( $K_{CO}$  reduzida) por componente predominantemente vascular. Vale ressaltar que um baixo  $DL_{CO}$  tem sido associado a marcadores estruturais de enfisema precoce (TAN *et al.*, 2015; ZELT, *et al.*, 2018) e anormalidades microvasculares pulmonares (HUEPER *et al.*, 2015) em fumantes com limitação do fluxo aéreo, mas com  $VEF_1$  preservado. Ainda, independentemente do  $VEF_1$ , os pacientes que apresentam essas anormalidades estruturais e funcionais podem estar em maior risco de eventos negativos, merecendo um acompanhamento mais próximo para detecção precoce de DCV (ZELT *et al.*, 2018).

Em fumantes com obstrução leve das vias aéreas, as associações entre os testes mecânicos de repouso e as trocas gasosas pulmonares e os parâmetros de desempenho no exercício foram fracas, embora consistentes. Entre estes,  $DL_{CO}$  mostrou a associação mais forte com resultados importantes, como dispneia e intolerância ao exercício medidos durante testes de exercício incremental padronizados (ELBEHAIRY *et al.*, 2017). Nesse prisma, a capacidade máxima de

exercício é reduzida em fumantes inveterados aparentemente saudáveis e mostra que a  $DL_{CO}$  explica parte da variação no exercício máximo (TZANI *et al.*, 2008).

Pacientes com DPOC apresentam declínio acelerado da  $DL_{CO}$  em comparação com fumantes sem a doença. No entanto, o declínio é lento e um intervalo de teste de três a quatro anos pode ser clinicamente informativo. O declínio mais baixo e mais rápido nos valores de  $DL_{CO}$  nas mulheres, em comparação com os homens, sugere um impacto diferencial do sexo na função das trocas gasosas (CASANOVA *et al.*, 2021). Em uma grande coorte de adultos baseada na comunidade ( $n=2.314$ ), valores de  $VEF_1$ , CVF e  $DL_{CO}$  mais baixos foram associados a menor capacidade de exercício, bem como à inclinação da eficiência do  $\dot{V}O_2$  e a menor eficiência ventilatória (MCNEILL *et al.*, 2022). Além disso, menores volumes de vasos sanguíneos pulmonares totais e periféricos foram associados a menor  $\dot{V}O_2$  de pico. Esses achados ressaltam a importância da função pulmonar e do volume dos vasos sanguíneos como contribuintes para a capacidade geral de exercício (MCNEILL *et al.*, 2022).

Quanto aos valores obtidos pela TCAR do tórax, o GT apresentou uma LAA inferior a 5%. A TCAR pode ajudar a detectar anormalidades pré-sintomáticas em fumantes de cigarro, antes que ocorram danos substanciais aos órgãos-alvo (REGAN *et al.*, 2015). A porcentagem da AST total do pulmão composta por pequenos vasos pulmonares em fumantes leves sem DPOC diminuiu significativamente com o aumento da quantidade de tabagismo, em contraste com as medidas de enfisema. Isso sugere que pequenos vasos pulmonares podem ter sido lesados ou degenerados por causa do tabagismo, podendo representar um estágio inicial no desenvolvimento da DPOC (SARUYA *et al.*, 2017). Um estudo de Lynch *et al.* (2018) mostrou que a presença visual e a gravidade do enfisema na TC estão associadas ao aumento do risco de mortalidade, independente da gravidade quantitativa do enfisema. Nesse sentido, Oh *et al.* (2020) também demonstraram que a presença visual de enfisema nessa população prediz enfisema progressivo, perda da função pulmonar e maior mortalidade. Assim, a TCAR do tórax tornou-se fundamental para a detecção precoce de doenças pulmonares relacionadas ao tabagismo.

No que concerne ao teste incremental, a carga de trabalho do GT foi menor. A ACR, muitas vezes expressa como  $\dot{V}O_{2max}$  em indivíduos saudáveis ou  $\dot{V}O_{2pico}$

naqueles com limitações ao exercício, é um fator de risco modificável que pode ser melhorado por meio de treinamento físico e aumento da atividade física (BILLINGSLEY *et al.*, 2019), que está associado a um risco reduzido de DPOC (FISHER *et al.*, 2016). A ACR é um preditor independente de morbidade e mortalidade por todas as causas e doenças específicas (BILLINGSLEY *et al.*, 2019). Níveis elevados de ACR também demonstraram estar associados a um menor risco de doenças respiratórias, incluindo DPOC incidente e morte por DPOC (HANSEN *et al.*, 2019; KUNUTSOR; LAUKKANEN; LAUKKANEN, 2017). A ACR, que é dependente da função cardiovascular e pulmonar, foi proposta há pouco como um sinal vital e relatada como mais forte do que muitos fatores de risco tradicionais para DPOC, como diabetes mellitus tipo 2 e tabagismo (BILLINGSLEY *et al.*, 2019). Há evidências consistentes crescentes de que níveis mais altos de ACR podem atenuar ou compensar os efeitos adversos de outros fatores de risco (JAE *et al.*, 2021; KOKKINOS *et al.*, 2019). Apesar disso, um estudo recente mostrou que níveis elevados de ACR têm apenas efeitos atenuantes modestos na associação muito forte entre tabagismo e risco de DPOC (KUNUTSOR *et al.*, 2022).

O  $\dot{V}_{E\text{pico}}$  foi menor no GT, ao passo que o  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope e o  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope % previsto foram maiores no referido grupo. O  $VC_{\text{pico}}$  teve uma tendência menor no GT, provavelmente pela menor intensidade alcançada no  $T_{\text{lim}}$ . O TECP pode ser clinicamente útil para descobrir anormalidades sutis no acoplamento troca gasosa-ventilação antes do aparecimento da limitação do fluxo aéreo em repouso em fumantes (NEDER *et al.*, 2017; WALTER BARBOSA *et al.*, 2017). Enfisema precoce (TAN *et al.*, 2015), heterogeneidade na distribuição da ventilação (DAVIS *et al.*, 2016) e DMP (HUEPER *et al.*, 2015), em diferentes combinações, poderiam explicar esses achados, principalmente em sujeitos suscetíveis aos efeitos deletérios do tabagismo. A base fisiológica desses distúrbios provavelmente decorre do aumento do espaço morto *per se*, em vez de um pequeno VC (GLÄSER *et al.*, 2013). De fato, o espaço morto externo previsivelmente aumentou  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  na DPOC leve (CHIN *et al.*, 2013). A subperfusão de alvéolos relativamente bem ventilados é conhecida por diluir o  $CO_2$  expirado, levando-o a um valor baixo (GLÄSER *et al.*, 2013).

Quanto às respostas observadas no exercício de taxa de trabalho constante dos grupos, não houve melhora no  $T_{\text{lim}}$  após o uso de sildenafila nos dois grupos. O  $\dot{V}O_2$  foi menor no GT nas condições de placebo e de sildenafila em relação ao GC.

Houve um aumento na  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  e no VC quanto à interação, indicando uma ligeira piora na eficiência ventilatória com a sildenafil. Lederer *et al.* (2012) verificaram que a administração rotineira de sildenafil (25 mg três vezes ao dia, por quatro semanas) não teve efeito benéfico na capacidade de exercício em pacientes com DPOC e enfisema sem HP. A sildenafil piorou significativamente as trocas gasosas em repouso e a qualidade de vida. Outrossim, em pacientes com DPOC grave e PAP moderadamente aumentada, o tratamento concomitante com sildenafil não melhorou os resultados da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício (BLANCO *et al.*, 2013). Roberts *et al.* (2019) observaram que a administração de sildenafil causou melhorias agudas modestas na hemodinâmica central, mas não melhorou a capacidade de exercício em diabéticos. Isso pode ser devido ao descompasso na ação do medicamento nas artérias pulmonares em vez da microvasculatura pulmonar distal e potenciais efeitos adversos na extração periférica de  $O_2$ . Contudo, Ren *et al.* (2020) constataram que a sildenafil diminuiu as alterações patológicas nos alvéolos, bronquíolos, tecido intersticial e arteríolas de ratos com DPOC e HP. No interessante estudo de Iyer *et al.* (2016), as imagens tomográficas foram realizadas antes e uma hora após a administração oral de sildenafil (20 mg), com melhoria na perfusão periférica e redução do alargamento da artéria central em indivíduos fumantes suscetíveis com TFP normais, mas que apresentam evidência visual de enfisema centriacinar na TC, em repouso. Já no recente estudo de Phillips *et al.* (2021), o iNO aumentou o  $\dot{V}O_{2pico}$  na DPOC leve, com melhora no  $T_{lim}$  em um subconjunto de participantes que excedeu a DMCI de 101 s (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2016).

Quanto à percepção de esforço respiratório observada neste estudo, um valor equivalente a 2,1 unidades de Borg foi evidenciado no GT. Em particular, a diferença na intensidade da dispneia entre fumantes e controles saudáveis, avaliada pela escala de Borg em uma carga de trabalho comparável (80 W), é próxima de 2,0 unidades de Borg, o que provavelmente é sensível do ponto de vista clínico (GUENETTE *et al.*, 2014). Apesar da observação de uma resposta fisiológica diferente do sistema respiratório para gerar dispneia durante o exercício máximo em fumantes, as causas permanecem obscuras (CLINI; BEGHÉ; FABBRI, 2016). Os resultados suportam parcialmente a hipótese de que o impulso neural respiratório elevado, por combinação de aumento da demanda ventilatória e restrição mecânica,

para preservar as respostas ventilatórias adequadas ao exercício, influencia negativamente a sensação respiratória e o desempenho do exercício em fumantes com risco de DPOC (ELBEHAIRY *et al.*, 2015). Por outro lado, a redução observada na demanda ventilatória e dispneia com iNO na DPOC leve ocorreu na ausência de quaisquer alterações no volume pulmonar operacional (PHILLIPS *et al.*, 2021). A ventilação mais baixa foi secundária à FR reduzida, sem efeito do iNO observado no VC e nos volumes pulmonares operacionais. É duvidoso que o iNO tenha afetado a posição do VC na relação alça pressão-volume, o que sugere nenhuma mudança na restrição mecânica na expansão do VC entre as condições na DPOC leve (PHILLIPS *et al.*, 2021). Em vez disso, a taquipneia reduzida com iNO provavelmente diminuiu a velocidade de encurtamento dos músculos inspiratórios, levando a uma redução no trabalho resistivo da respiração e do impulso neural respiratório, bem como uma melhora no acoplamento neuromecânico e, por conseguinte, uma menor sensação de dispneia (GUENETTE *et al.*, 2014). Apesar das grandes reduções em  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  (~12%), reduções menores na ventilação absoluta (~4-8%) foram mostradas em taxas de trabalho submáximas. Sem medições mais invasivas, é difícil interpretar como uma redução de ~4-8% na ventilação absoluta afeta o impulso neural para respirar e a percepção da dispneia. Pesquisas anteriores mostraram que o impulso neural respiratório derivado da eletromiografia do diafragma está fortemente associado à dispneia detectada na saúde e na DPOC leve a grave (FAISAL *et al.*, 2016; GUENETTE *et al.*, 2014; SCHAEFFER *et al.*, 2014). Portanto, mesmo uma pequena redução na ventilação pode ter um impacto profundo no trabalho respiratório total, no impulso neural respiratório e na percepção da dispneia.

Também foi demonstrado que pacientes com IC e baixa  $DL_{CO}$  em repouso aumentam a ventilação do espaço morto durante o exercício extenuante, levando à dispneia aumentada devido à ineficiente combinação  $\dot{V}/Q$  (KEE *et al.*, 2016). Do mesmo modo, pacientes com HP, apresentam diminuição da capacidade inspiratória e aumento da dispneia aos esforços, apesar da função pulmonar normal (LAVENEZIANA *et al.*, 2016). Assim, em fumantes que apresentam dispneia e espirometria normal, anormalidades pulmonares precoces, como bronquiolite, enfisema ou anormalidades nas trocas gasosas, bem como todas as possíveis doenças crônicas relacionadas ao fumo, devem ser investigadas como causa

potencial de dispneia. História clínica, exames de imagem, avaliação funcional e biomarcadores (SUZUKI *et al.*, 2016) podem ser úteis.

Quanto à cinética de ajuste da [HHb] na transição repouso-exercício, não houve mudança nos dois grupos na comparação sildenafil vs. placebo. Estudos prévios mostraram que a [HHb] fornece um substituto da extração fracionada de O<sub>2</sub> (FERREIRA; POOLE; BARSTOW, 2005; GRASSI *et al.*, 1996) e sua medição em paralelo com a fase II (muscular) da cinética do  $\dot{V}O_{2p}$  pode ser usada para fazer inferências úteis sobre a QO<sub>2</sub> microvascular por meio do princípio de Fick (CHIAPPA *et al.*, 2008; FERREIRA; POOLE; BARSTOW, 2005; GRASSI *et al.*, 1996). Portanto, a resposta hemodinâmica muscular no início do exercício é caracterizada por uma “resposta da fase I” centralmente relacionada ao efeito mecânico da contração muscular (isto é, bomba muscular) e uma “fase II” mais lenta combinada com a demanda metabólica. Por outro lado, a resposta da extração fracionada de O<sub>2</sub> do músculo parece ser bem caracterizada por uma única função monoexponencial desde o início do exercício. Portanto, a resposta resultante da extração fracionada de O<sub>2</sub> engloba um atraso precoce onde a entrega de O<sub>2</sub> atende (ou excede) a demanda e uma resposta rapidamente crescente quando a dinâmica do fluxo sanguíneo capilar é mais lenta do que a taxa de mudança em  $\dot{V}O_2$  (POOLE; BEHNKE; PADILLA, 2005). Consequentemente, espera-se que a cinética geral [HHb] seja inversamente relacionada à dinâmica de QO<sub>2</sub> (BERTON *et al.*, 2010; CHIAPPA *et al.*, 2008). Percebeu-se um “overshoot” transitório em três voluntárias do GT, que pode ser indicativo de um aumento na extração fracionada de O<sub>2</sub> acima do nível de estado estacionário devido ao fluxo sanguíneo de fase II prejudicado em relação ao  $\dot{V}O_2$  muscular (BERTON *et al.*, 2010; FERREIRA; POOLE; BARSTOW, 2005). Estudos prévios encontraram um “overshoot” em diabéticos tipo 2 (BAUER *et al.*, 2007), IC crônica (SPERANDIO *et al.*, 2009) e DPOC (CHIAPPA *et al.*, 2008).

Diante disso, constatou-se que a cinética de  $\dot{V}O_{2p}$  e a extração muscular de O<sub>2</sub> não foram afetadas pela administração oral em dose única de sildenafil nos dois grupos.

Novos estudos poderão contemplar essa linha de raciocínio voltada para o recrutamento vascular em fumantes sintomáticos.

## 8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Indivíduos com histórico de tabagismo, sintomatologia respiratória crônica e espirometria normal constituem um grupo de interesse *sui generis*, na medida que apresentam particularidades clínicas e de imagem distintas e risco aumentado de desfechos adversos.

Os fumantes com baixa  $DL_{CO}$  podem estar em maior risco de progressão para os estágios sintomáticos da DPOC. Importante observar que não existem abordagens clínicas de consenso para o tratamento da dispneia neste grupo de indivíduos sintomáticos, como existe para a DPOC. Além do imperativo da cessação do tabagismo, recomenda-se que esse subgrupo específico de fumantes seja acompanhado mais de perto para detecção precoce da dispneia relacionada à atividade e suas consequências nefastas.

Assim, este estudo não suporta o uso da sildenafil na dispneia de fumantes sintomáticos sem DPOC que apresentem dados clínicos, funcionais e de imagem sugestivos de DMP, apesar da extensa literatura que apoia a vasculopatia nestes indivíduos.

Outras abordagens, como óxido nítrico inalado ou administração contínua da sildenafil por um período mais prolongado poderiam fornecer resultados mais promissores do ponto de vista clínico, com melhora no  $T_{lim}$ , na percepção de cansaço respiratório e nas pernas, assim como na cinética de  $\dot{V}O_{2p}$  e na extração muscular de  $O_2$ .

## 9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A complexidade em se obter participantes que preenchessem todos os critérios utilizados na caracterização do fenótipo vascular em fumantes sintomáticos, uma vez que apenas 25% deles apresentam manifestações clínicas.

A sildenafil tem-se mostrado um medicamento seguro. Houve apenas um paciente do estudo que apresentou hipotensão arterial leve no final do segundo teste de carga constante, que melhorou rapidamente com a elevação passiva dos membros inferiores.

Também apontamos como limitação deste estudo a falta de um critério clínico-funcional já validado para DMP, uma vez que esta anormalidade ocorre não só em fumantes, mas em diversas doenças, como no diabetes e doenças autoimunes. Os critérios aqui definidos são a primeira tentativa de criar critérios clínicos funcionais para fumantes sem DPOC. É necessária uma validação por histopatologia ou com o uso de vasodilatadores. Não se trata hipertensão pulmonar ostensiva, que pode ser diagnosticada facilmente em repouso, mas de uma vasculopatia que poderia induzir resposta anormal de resistência vascular pulmonar durante o exercício.

## 10 CONCLUSÃO

A administração oral de sildenafil em dose única de 50 mg não trouxe benefícios na tolerância ao exercício de alta intensidade, na captação pulmonar e na taxa de extração muscular de oxigênio do músculo *vastus lateralis* em cicloergômetro, em fumantes sintomáticos com suspeita de doença microvascular pulmonar.

Além disso, não foi possível validar um fenótipo clínico-funcional e de imagem para suspeita de DMP com vasodilatador da circulação pulmonar. Em nossa opinião, isso não invalida os critérios e a proposta, apenas, que o vasodilatador selecionado não alterou os desfechos selecionados, possivelmente por seus efeitos deletérios no reflexo de vasoconstrição hipóxica. Isso é sugerido pela discreta tendência à piora da ineficiência ventilatória e aumento do volume corrente nos tabagistas.

Futuramente, técnicas mais refinadas de avaliação da circulação pulmonar poderão ser utilizadas para caracterizar melhor estes indivíduos e buscar um tratamento vasodilatador pulmonar em pacientes sintomáticos.

Finalmente, os resultados mostraram que fumantes sintomáticos com os critérios selecionados neste estudo apresentaram uma redução da performance aeróbica associada à ineficiência ventilatória.

## REFERÊNCIAS

- AL-BASHAIREH, A. M.; HADDAD, L. G.; WEAVER, M.; KELLY, D. L.; CHENGGUO, X.; YOON, S. The Effect of Tobacco Smoking on Musculo skeletal Health: A Systematic Review. **J Environ Public Health**, v. 2018, p. 4184190, July 2018.
- ALCAIDE, A. B.; SANCHEZ-SALCEDO, P.; BASTARRIKA, G.; CAMPO, A.; BERTO, J.; OCON, M. D.; FERNANDEZ-MONTERO, A.; CELLI, B. R.; ZULUETA, J. J.; DE-TORRES, J. P. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. **Chest**, v. 151, n. 2, p. 358-365, Feb. 2017.
- ALLAM, E.; DELACRUZ, K.; GHONEIMA, A.; SUN, J.; WINDSOR, L. J. Effects of tobacco on cytokine expression from human endothelial cells. **Oral Dis**, v. 19, n. 7, p. 660-5, Oct. 2013.
- ARJOMANDI, M.; HAIGHT, T.; SADEGHI, N.; REDBERG, R.; GOLD, W. M. Reduced exercise tolerance and pulmonary capillary recruitment with remote secondhand smoke exposure. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e34393, 2012.
- ARONOW, W. S. Effect of cigarette smoking and of carbon monoxide on coronary heart disease. **Chest**, v. 70, n. 4, p. 514-8, Oct. 1976.
- ARONOW, W. S.; CASSIDY, J. Effect of carbon monoxide on maximal treadmill exercise. A study in normal persons. **Ann Intern Med**, v. 83, n. 4, p. 496-9, Oct. 1975.
- ARONOW, W. S.; FERLINZ, J.; GLAUSER, F. Effect of carbon monoxide on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med**, v. 63, n. 6, p. 904-8, Dec. 1977.
- BADRNYA, S.; BAUMGARTNER, R.; ASSINGER, A. Smoking alters circulating plasma microvesicle pattern and microRNA signatures. **Thromb Haemost**, v. 112, n. 1, p. 128-36, July 2014.
- BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **Am J Clin Nutr**, v. 36, n. 5, p. 936-42, Nov. 1982.
- BALE, G.; ELWELL, C. E.; TACHTSIDIS, I. From Jöbsis to the present day: a review of clinical near-infrared spectroscopy measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase. **J Biomed Opt**, v. 21, n. 9, p. 091307, Sept. 2016.
- BANSAL, T.; HAJI, G. S.; ROSSITER, H. B.; POLKEY, M. I.; HULL, J. H. Exercise ventilatory irregularity can be quantified by approximate entropy to detect breathing pattern disorder. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 255, p. 1-6, Sept. 2018.

BARBOSA, G. W.; NEDER, J. A.; UTIDA, K.; O'DONNELL, D. E.; DE TARSO MÜLLER, P. Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry. **Eur Respir J**, v. 49, n. 3, Mar. 2017.

BARMEYER, A.; MÜLLERLEILE, K.; MORTENSEN, K.; MEINERTZ, T. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. **Heart Fail Rev**, v. 14, n. 2, p. 125-34, June 2009.

BARN, P.; GILES, L.; HÉROUX, M. E.; KOSATSKY, T. A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: the potential role of pathophysiology among susceptible groups. **Environ Health**, v. 17, n. 1, p. 13, Feb. 2018.

BARREIRO, E.; GÁLDIZ, J. B.; MARIÑÁN, M.; ALVAREZ, F. J.; HUSSAIN, S. N.; GEA, J. Respiratory loading intensity and diaphragm oxidative stress: N-acetylcysteine effects. **J Appl Physiol (1985)**, v. 100, n. 2, p. 555-63, Feb. 2006.

BARUA, R. S.; AMBROSE, J. A.; EALES-REYNOLDS, L. J.; DEVOE, M. C.; ZERVAS, J. G.; SAHA, D. C. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: an in vivo and in vitro correlation. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 11, p.1758-63, June 2002.

BAUER, T. A.; REUSCH, J. E.; LEVI, M.; REGENSTEINER, J. G. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 11, p. 2880-5, Nov. 2007.

BELL, C.; PATERSON, D. H.; KOWALCHUK, J. M.; PADILLA, J.; CUNNINGHAM, D. A. A comparison of modelling techniques used to characterise oxygen uptake kinetics during the on-transient of exercise. **Exp Physiol**, v. 86, n. 5, p. 667-76, Sept. 2001.

BENNET, L.; LARSSON, C.; SÖDERSTRÖM, M.; LARSSON, C.; SÖDERSTRÖM, M.; RASTAM, L.; LINDBLAD, U. Diastolic dysfunction is associated with sedentary leisure time physical activity and smoking in females only. **Scand J Prim Health Care**, v. 28, n. 3, p. 172-8, Sept. 2010.

BERNAARDS, C. M.; TWISK, J. W.; VAN MECHELEN, W.; SNEL, J.; KEMPER, H. C. A longitudinal study on smoking in relationship to fitness and heart rate response. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 5, p. 793-800, May 2003.

BERTON, D. C.; BARBOSA, P. B.; TAKARA, L. S.; CHIAPPA, G. R.; SIQUEIRA, A. C.; BRAVO, D. M.; FERREIRA, L. F.; NEDER, J. A. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O<sub>2</sub> delivery and utilisation during exercise in COPD. **Thorax**, v.65, n. 7, p. 588-93, July 2010.

BEZEMER, R.; LIMA, A.; MYERS, D.; KLIJN, E.; HEGER, M.; GOEDHART, P. T.; BAKKER, J.; INCE, C. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. **Crit Care**, v. 13, p. 1-7, 2009.

BHATT, S. P.; KIM, Y. I.; HARRINGTON, K. F.; HOKANSON, J. E.; LUTZ, S. M.; CHO, M.H.; DEMEO, D.L.; WELLS, J.M.; MAKE, B.J.; RENNARD, S. I.; WASHKO, G.R.; FOREMAN, M. G.; TASHKIN, D. P.; WISE, R.A.; DRANSFIELD, M. T.; BAILEY, W. C. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. **Thorax**, v. 73, n. 5, p. 414-21, May 2018.

BILLINGSLEY, H.; RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P.; DEL BUONO, M. G.; ABBATE, A.; LAVIE, C. J.; CARBONE, S. Lifestyle Interventions with a Focus on Nutritional Strategies to Increase Cardiorespiratory Fitness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Heart Failure, Obesity, Sarcopenia, and Frailty. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2849, Nov. 2019.

BLANCO, I.; SANTOS, S.; GEA, J.; GÜELL, R.; TORRES, F.; GIMENO-SANTOS, E.; RODRIGUEZ, D. A.; VILARÓ, J.; GÓMEZ, B.; ROCA, J.; BARBERÀ, J. A. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. **Eur Respir J**, v. 42, n. 4, p. 982-92, Oct. 2013.

BODDULURI, S.; REINHARDT, J. M.; HOFFMAN, E. A.; NEWELL, J. D. Jr.; NATH, H.; DRANSFIELD, M. T.; BHATT, S. P.; COPDGene Investigators. Signs of Gas Trapping in Normal Lung Density Regions in Smokers. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 196, n. 11, p. 1404-1410, Dec. 2017.

BOKOV, P.; FIAMMA, M. N.; CHEVALIER-BIDAUD, B.; CHENIVESSE, C.; STRAUS, C.; SIMILOWSKI, T.; DELCLAUX, C. Increased ventilatory variability and complexity in patients with hyperventilation disorder. **J Appl Physiol (1985)**, v. 120, n. 10, p. 1165-72, May 2016.

BOOLELL, M.; ALLEN, M. J.; BALLARD, S. A.; GEPI-ATTEE, S.; MUIRHEAD, G. J.; NAYLOR, A. M.; OSTERLOH, I. H.; GINGELL, C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. **Int J Impot Res**, v. 8, n. 2, p. 47-52, June 1996.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BORGES, R. F.; CHIAPPA, G. R.; MULLER, P. T.; DE LIMA, A. C. G. B.; CAHALIN, L. P.; CIPRIANO, G. F. B.; CIPRIANO, G. JR. Moderate-intensity exercise with blood flow restriction on cardiopulmonary kinetics and efficiency during a subsequent high-intensity exercise in young women: A cross-sectional study. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 31, p. e25368, Aug. 2021.

BOSTANCI, Ö.; MAYDA, H.; YILMAZ, C.; KABADAYI, M.; YILMAZ, A. K.; ÖZDAL, M. Inspiratory muscle training improves pulmonary functions and respiratory muscle strength in healthy male smokers. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 264, p. 28-32, June 2019.

BOUSHEL, R.; LANGBERG, H.; OLESEN, J.; GONZALES-ALONZO, J.; BÜLOW, J.; KJAER, M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. **Scand J Med Sci Sports**, v. 11, n. 4, p. 213-22, Aug. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Observatório da política nacional de controle do tabaco**. Brasília, DF: INCA, 2022b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/es/node/1418>. Acesso em: 03 ago 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e Promoção da saúde. **Vigitel Brasil 2020**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério de Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e Promoção da saúde. **Vigitel Brasil 2021**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério de Saúde, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. **Glossário temático**: fatores de proteção e de risco de câncer. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BROOKS, S. M. Task force on surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. Surveillance for respiratory hazards. **American Thoracic Society News**, v. 8, p. 12-16, 1982.

BURTSCHER, M. Exercise limitations by the oxygen delivery and utilization systems in aging and disease: coordinated adaptation and deadadaptation of the lung-heart muscle axis - a mini-review. **Gerontology**, v. 59, n. 4, p. 289-96, 2013.

BYE, A.; SØRHAUG, S.; CECI, M.; HØYDAL, M. A.; STØLEN, T.; HEINRICH, G.; TJJØNNA, A. E.; NAJJAR, S. M.; NILSEN, O. G.; CATALUCCI, D.; GRIMALDI, S.; CONTU, R.; STEINHSHAMN, S.; CONDORELLI, G.; SMITH, G. L.; ELLINGSEN, O.; WALDUM, H.; WISLØFF, U. Carbon monoxide levels experienced by heavy smokers impair aerobic capacity and cardiac contractility and induce pathological hypertrophy. **Inhal Toxicol**, v. 20, n. 7, p. 635-46, May 2008.

CARLOS, S. P.; DIAS, A. S.; FORGIARINI JÚNIOR, L. A.; PATRICIO, P. D.; GRACIANO, T.; NESI, R. T.; VALENÇA, S.; CHIAPPA, A. M.; CIPRIANO, G. JR.; SOUZA, C. T.; CHIAPPA, G. R. Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle. **J Bras Pneumol**, v. 40, n. 4, p. 411-20, July/Aug. 2014.

CASABURI, R.; STORER, T. W.; BEN-DOV, I.; WASSERMAN, K. Effect of endurance training on possible determinants of VO<sub>2</sub> during heavy exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 62, n. 1, p. 199-207, Jan. 1989.

CASANOVA, C.; GONZALEZ-DÁVILKOVACSA, E.; MARTÍNEZ-GONZALEZ, C.; COSIO, B. G.; FUSTER, A.; FEU, N.; SOLANES, I.; CABRERA, C.; MARIN, J. M.; BALCELLS, E.; PECES-BARBA, G.; DE TORRES, J. P.; MARÍN-OTO, M.; CALLE, M.; GOLPE, R.; OJEDA, E.; DIVO, M.; PINTO-PLATA, V.; AMADO, C.; LÓPEZ-CAMPOS, J. L.; CELLI, B. R. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. **Chest**, v. 160, n. 2, p. 481-490, Aug. 2021.

CHEITLIN, M. D.; HUTTER, A. M. JR.; BRINDIS, R. G.; GANZ, P.; KAUL, S.; RUSSELL, R. O. JR.; ZUSMAN, R. M. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. **Circulation**, v. 99, n. 1, p. 168-77, Jan. 1999.

CHELLAND-CAMPBELL, S.; MOFFATT, R. J.; STAMFORD, B. A. Smoking and smoking cessation - the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. **Atherosclerosis**, v. 201, n. 2, p. 225-35, Dec. 2008.

CHIAPPA, G. R.; BORGHI-SILVA, A.; FERREIRA, L. F.; CARRASCOSA, C.; OLIVEIRA, C. C.; MAIA, J.; GIMENES, A. C.; QUEIROGA, F. JR.; BERTON, D.; FERREIRA, E. M.; NERY, L. E.; NEDER, J. A. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. **J Appl Physiol (1985)**, v. 104, n. 5, p. 1341-50, May 2008.

CHIN, R. C.; GUENETTE, J. A.; CHENG, S.; RAGHAVAN, N.; AMORNPUTTISATHAPORN, N.; CORTÉS-TÉLLES, A.; WEBB, K. A.; O'DONNELL, D. E. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? **Am J Respir Crit Care Med**, v. 187, n. 12, p. 1315-23, June 2013.

CLINI, E. M.; BEGHÉ, B.; FABBRI, L. M. What is the origin of dyspnoea in smokers without airway disease? **Eur Respir J**, v. 48, n. 3, p. 604-7, Sept. 2016.

CRAMER, J. A.; WIGGINS, R. H.; FUDIM, M.; ENGELMAN, Z. J.; SOBOTKA, P. A.; SHAH, L. M. Carotid body size on CTA: correlation with comorbidities. **Clin Radiol**, v. 69, n. 1, p. e33-6, Jan. 2014.

CUMMIN, A. R.; IYAWA, V. I.; MEHTA, N.; SAUNDERS, K. B. Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. **J Physiol**, v. 370, p. 567-83, Jan. 1986.

DAVIS, C.; SHEIKH, K.; PIKE, D.; SVENNINGSSEN, S.; MCCORMACK, D. G.; O'DONNELL, D.; NEDER, J. A.; PARRAGA, G.; Canadian Respiratory Research Network. Ventilation Heterogeneity in Never-smokers and COPD: Comparison of Pulmonary Functional Magnetic Resonance Imaging with the Poorly Communicating Fraction Derived From Plethysmography. **Acad Radiol**, v. 23, n. 4, p. 398-405, Apr. 2016.

DEGANI-COSTA, L. H.; O'DONNELL, D. E.; WEBB, K.; ARANDA, L. C.; CARLSTRON, J. P.; CESAR, T. D. S.; 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, Apr. 2018.

DEGENS, H.; GAYAN-RAMIREZ, G.; VAN HEES, H. W. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 191, n. 6, p. 620-5, Mar. 2015.

DELOREY, D. S.; KOWALCHUK, J. M.; PATERSON, D. H. Adaptation of pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. **J Appl Physiol (1985)**, v. 98, n. 5, p. 1697-704, May 2005.

DI MARCO, F.; TERRANEO, S.; JOB, S.; RINALDO, R. F.; SFERRAZZA PAPA, G. F.; ROGGI, M. A.; SANTUS, P.; CENTANNI, S. Cardiopulmonary exercise testing and second-line pulmonary function tests to detect obstructive pattern in symptomatic smokers with borderline spirometry. **Respir Med**, v. 127, p. 7-13, June 2017.

EKSTRÖM, M.; CHANG, S.; JOHNSON, M. J.; FAZEKAS, B.; KOCHOVSKA, S.; HUANG, C.; CURROW, D. C. Low agreement between mMRC rated by patients and clinicians: implications for practice. **Eur Respir J**, v. 54, n. 6, p. 1901517, Dec. 2019.

ELBEHAIRY, A. F.; CIAVAGLIA, C. E.; WEBB, K. A.; GUENETTE, J. A.; JENSEN, D.; MOURAD, S. M.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 191, n. 12, p. 1384-94, June 2015.

ELBEHAIRY, A. F.; GUENETTE, J. A.; FAISAL, A.; CIAVAGLIA, C. E.; WEBB, K. A.; JENSEN, D.; RAMSOOK, A. H.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD. **Eur Respir J**, v. 48, n. 3, p. 694-705, Sept. 2016.

ELBEHAIRY, A. F.; PARRAGA, G.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Mild chronic obstructive pulmonary disease: why spirometry is not sufficient! **Expert Rev Respir Med**, v. 11, n. 7, p. 549-563, July 2017.

ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J. Translating Fatigue to Human Performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 11, p. 2228-2238, Nov. 2016.

ESTÉPAR, R. S.; KINNEY, G. L.; BLACK-SHINN, J. L.; BOWLER, R. P.; KINDLMANN, G. L.; ROSS, J. C.; KIKINIS, R.; HAN, M. K.; COME, C. E.; DIAZ, A. A.; CHO, M. H.; HERSH, C. P.; SCHROEDER, J. D.; REILLY, J. J.; LYNCH, D. A.; CRAPO, J. D.; WELLS, J. M.; DRANSFIELD, M. T.; HOKANSON, J. E.; WASHKO, G. R.; COPD Gene Study. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 188, n. 2, p. 231-9, July 2013.

EYEINGTON, C. T.; ANCONA, P.; OSAWA, E. A.; CUTULI, S. L.; EASTWOOD, G. M.; BELLOMO, R. Modern technology-derived normative values for cerebral tissue oxygen saturation in adults. **Anaesth Intensive Care**, v. 47, n. 1, p. 69-75, Jan. 2019.

FADDA, E.; GALIMBERTI, E.; CAMMINO, S.; BELLODI, L. Smoking, physical activity and respiratory irregularities in patients with panic disorder. **Riv Psichiatr**, v. 48, n. 4, p. 293-300, July/Aug. 2013.

FAISAL, A.; ALGHAMDI, B. J.; CIAVAGLIA, C. E.; ELBEHAIRY, A. F.; WEBB, K. A.; ORA, J.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 193, n. 3, p. 299-309, Feb. 2016.

FELLAHI, J. L.; BUTIN, G.; ZAMPARINI, G.; FISCHER, M. O.; GE'RRARD, J. L.; HANOUIZ, J. L. Lower limb peripheral NIRS parameters during a vascular occlusion test: an experimental study in healthy volunteers. **Ann Fr Anesth Reanim**, v. 33, n. 1, p. e9-14, Jan. 2014.

FERRARI, M.; MOTTOLA, L.; QUARESIMA, V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. **Can J Appl Physiol**, v. 4, p. 463-87, Aug. 2004.

FERREIRA, L. F.; HARPER, A. J.; TOWNSEND, D. K.; LUTJEMEIER, B. J.; BARSTOW, T. J. Kinetics of estimated human muscle capillary blood flow during recovery from exercise. **Exp Physiol**, v. 90, n. 5, p. 715-26, Sept. 2005.

FERREIRA, L. F.; POOLE, D. C.; BARSTOW, T. J. Muscle blood flow-O<sub>2</sub> uptake interaction and their relation to on-exercise dynamics of O<sub>2</sub> exchange. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 147, n. 1, p. 91-103, May 2005.

FERREIRA, L. F.; TOWNSEND, D. K.; LUTJEMEIER, B. J.; BARSTOW, T. J. Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary O<sub>2</sub> uptake and near-infrared spectroscopy. **J Appl Physiol** (1985), v. 98, n. 5, p. 1820-8, May 2005.

FERRER, E.; PEINADO, V. I.; DÍEZ, M.; CARRASCO, J. L.; MUSRI, M. M.; MARTÍNEZ, A.; RODRÍGUEZ-ROISIN, R.; BARBERÀ, J. A. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. **Respir Res**, v. 10, n. 1, p. 76, Aug. 2009.

FETTERMAN, J. L.; SAMMY, M. J.; BALLINGER, S. W. Mitochondrial toxicity of tobacco smoke and air pollution. **Toxicology**, v. 391, p. 18-33, Nov. 2017.

FISHER, J. E.; LOFT, S.; ULRIK, C. S.; RAASCHOU-NIELSEN, O.; HERTEL, O.; TJØNNELAND, A.; OVERVAD, K.; NIEUWENHIJSEN, M. J.; ANDERSEN, Z. J. Physical Activity, Air Pollution, and the Risk of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 194, n. 7, p. 855-865, Oct. 2016.

FISHER, J. P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. **Exp Physiol**, v. 99, n. 2, p. 300-5, Feb. 2014.

FORMIGA, M. F.; CAMPOS, M. A.; CAHALIN, L. P. Inspiratory Muscle Performance of Former Smokers and Nonsmokers Using the Test of Incremental Respiratory Endurance. **Respir Care**, v. 63, n. 1, p. 86-91, Jan. 2018.

FORTIS, S.; WAN, E. S.; KUNISAKI, K.; EYCK, P. T.; BALLAS, Z. K.; BOWLER, R. P.; CRAPO, J. D.; HOKANSON, J. E.; WENDT, C.; SILVERMAN, E. K.; COMELLAS, A. P. Increased mortality associated with frequent exacerbations in COPD patients with mild-to-moderate lung function impairment, and smokers with normal spirometry. **Respir Med X**, v. 3, p. 100025, Nov. 2021.

FURLANETTO, K. C.; MANTOANI, L. C.; BISCA, G.; MORITA, A. A.; ZABATIERO, J.; PROENÇA, M.; KOVELIS, D.; PITTA, F. Reduction of physical activity in daily life and its determinants in smokers without airflow obstruction. **Respirology**, v. 19, n. 3, p. 369-75, Apr. 2014.

FUTIER, E.; CHRISTOPHE S.; ROBIN, E.; PETIT, A.; PEREIRA, B.; DESBORDES, J.; BAZIN, J. E.; VALLET, B. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. **Crit Care**, v. 15, n. 5, p. R214, 2011.

GARDIN, J. M.; ADAMS, D. B.; DOUGLAS, P. S.; FEIGENBAUM, H.; FORST, D. H.; FRASER, A. G.; GRAYBURN, P. A.; KATZ, A. S.; KELLER, A. M.; KERBER, R. E.; KHANDHERIA, B. K.; KLEIN, A. L.; LANG, R. M.; PIERARD, L. A.; QUINONES, M. A.; SCHNITTGER, I.; American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 15, n. 3, p. 275-90, Mar. 2002.

GENOVESI-EBERT, A.; MARABOTTI, C.; PALOMBO, C.; GIACONI, S.; ROSSI, G.; MARABOTTI, C.; PALOMBO, C.; GIACONI, S.; ROSSI, G., GHIONE S. Echo Doppler diastolic function and exercise tolerance. **Int J Cardiol**, v. 43, n. 1, p. 67-73, Jan. 1994.

GIBSON, Q. H.; ROUGHTON, F. J. The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. **J Physiol**, v. 136, n. 3, p. 507-24, May 1957.

GIDDING, S. S.; XIE, X.; LIU, K.; MANOLIO, T.; FLACK, J. M.; GARDIN, J. M. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 26, n. 1, p. 211-6, July 1995.

GLÄSER, S.; ITTERMANN, T.; KOCH, B.; SCHÄPER, C.; FELIX, S. B.; VÖLZKE, H.; KÖNEMANN, R.; EWERT, R.; HANSEN, J. E. Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. **Respir Med**, v. 107, n. 6, p. 919-26, June 2013.

GLÄSER, S.; OBST, A.; OPITZ, C. F.; DÖRR, M.; FELIX, S. B.; EMPEN, K.; VÖLZKE, H.; EWERT, R.; SCHÄPER, C.; KOCH, B. Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. **Respir Res**, v. 12, n. 1, p. 53, Apr. 2011.

GOLBIDI, S.; EDVINSSON, L.; LAHER, I. Smoking and Endothelial Dysfunction. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2020.

GOODCHILD, M.; NARGIS, N.; TURSAN D'ESPAIGNET, E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. **Tob Control**, v. 27, n. 1, p. 58-64, Jan. 2018.

GRAHAM, B.L.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; COOPER, B.G.; JENSEN, R.; KENDRICK, A.; MACINTYRE, N. R.; THOMPSON, B. R.; WANGER, J. Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. **Eur Respir J**, v. 49, n. 1, Jan. 2017.

GRASSI, B.; POGLIAGHI, S.; RAMPICHINI, S.; QUARESIMA, V.; FERRARI, M.; MARCONI, C.; CERRETELLI, P. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 95, n. 1, p. 149-58, July 2003.

GRASSI, B.; POOLE, D. C.; RICHARDSON, R. S.; KNIGHT, D. R.; ERICKSON, B. K.; WAGNER, P. D. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. **J Appl Physiol** (1985), v. 80, n. 3, p. 988-98, Mar. 1996.

GRASSI, B.; QUARESIMA, V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. **J Biomed Opt**, v. 21, n. 9, p. 091313, Sept. 2016.

GREEN, D. J.; HOPMAN, M. T.; PADILLA, J.; LAUGHLIN, M. H.; THIJSSSEN, D. H. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. **Physiol Rev**, v. 97, n. 2, p. 495-528, Apr. 2017.

GRENIER, P. A. Emphysema at CT in Smokers with Normal Spirometry: Why It Is Clinically Significant. **Radiology**, v. 296, n. 3, p. 650-651, Sept. 2020.

GREWAL, J.; MCCULLY, R. B.; KANE, G. C.; LAM, C.; PELLIKKA, P. A. Left ventricular function and exercise capacity. **JAMA**, v. 301, n. 3, p. 286-94, Jan. 2009.

GRUET, M. Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. **Front Physiol**, v. 9, p. 1285, Sept. 2018.

GUENETTE, J. A.; CHIN, R. C.; CHENG, S.; DOMINELLI, P. B.; RAGHAVAN, N.; WEBB, K. A.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E. Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. **Eur Respir J**, v. 44, n. 5, p. 1177-87, Nov. 2014.

GUENETTE, J. A.; WEBB, K. A.; O'DONNELL, D. E. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? **Eur Respir J**, v. 40, n. 2, p. 322-329, Aug. 2012.

GULEL, O.; SOYLU, K.; YAZICI, M.; DEMIRCAN, S.; DURNA, K.; SAHIN, M. Longitudinal diastolic myocardial functions are affected by chronic smoking in young healthy people: a study of color tissue Doppler imaging. **Echocardiography**, v. 24, n. 5, p. 494-8, May 2007.

HAEGENS, A.; SCHOLS, A. M.; GORISSEN, S. H.; VAN ESSEN, A. L.; SNEPVANGERS, F.; GRAY, D. A.; SHOELSON, S. E.; LANGEN, R. C. NF- $\kappa$ B activation and polyubiquitin conjugation are required for pulmonary inflammation-induced diaphragm atrophy. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 302, n. 1, p. L103-10, Jan. 2012.

HAJIAN, B.; DE BACKER, J.; VOS, W.; VAN HOLSBEKE, C.; FERREIRA, F.; QUINN, D. A.; HUFKENS, A.; CLAES, R.; DE BACKER, W. Pulmonary vascular effects of pulsed inhaled nitric oxide in COPD patients with pulmonary hypertension. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 11, p. 1533-41, July 2016.

HAMAOKA, T.; MCCULLY, K. K.; QUARESIMA, V.; TAMAMOTO, K.; CHANCE, B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. **J Biomed Opt**, v. 12, n. 6, p. 062105, Nov./Dec. 2007.

HAMARI, A.; TOLJAMO, T.; NIEMINEN, P.; KINNULA, V. L. High frequency of chronic cough and sputum production with lowered exercise capacity in young smokers. **Ann Med**, v. 42, n. 7, p. 512-20, Oct. 2010.

HANSEN, G. M.; MAROTT, J. L.; HOLTERMANN, A.; GYNTELBERG, F.; LANGE, P.; JENSEN, M. T. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 74, n. 9, p. 843-848, Sept. 2019.

HAREL, F.; DENAULT, A.; NGO, Q.; DUPUIS, J.; KHAIRY, P. Near-infrared spectroscopy to monitor peripheral blood flow perfusion. **J Clin Monit Comput**, v. 22, n. 1, p. 37-43, Feb. 2008.

HASUDA, T.; SATOH, T.; SHIMOUCI, A.; SAKAMAKI, F.; KYOTANI, S.; MATSUMOTO, T.; GOTO, Y.; NAKANISHI, N. Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. **Circulation**, v. 101, n. 17, p. 2066-70, May 2000.

HEFFERNAN, K. S.; KARAS, R. H.; PATVARDHAN, E. A.; KUVIN, J. T. Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers. **Vasc Med**, v. 15, n. 2, p. 119-25, Apr. 2010.

HENDRIKS T., van Dijk R., ALSABAAN N. A., van der Harst P. Active Tobacco Smoking Impairs Cardiac Systolic Function. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 6608, Apr 2020.

HIRAI D. M., JONES J. H., ZELT J. T., DA SILVA M. L., BENTLEY R. F., EDGETT B. A., GURD B. J., TSCHAKOVSKY M. E., O'DONNELL D. E., NEDER J. A. **J Appl Physiol (1985)**, v. 122, n. 5, p. 1351-1361, May 2017.

HOFSTETTER, A.; SCHUTZ, Y.; JÉQUIER, E.; WAHREN, J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. **N Engl J Med**, v. 314, n. 2, p. 79-82, Jan. 1986.

HUEPER, K.; VOGEL-CLAUSSEN, J.; PARIKH, M. A.; AUSTIN, J. H.; BLUEMKE, D. A.; CARR, J.; CHOI, J.; GOLDSTEIN, T. A.; GOMES, A. S.; HOFFMAN, E. A.; KAWUT, S. M.; LIMA, J.; MICHOS, E. D.; POST, W. S.; PO, M. J.; PRINCE, M. R.; LIU, K.; RABINOWITZ, D.; SKROK, J.; SMITH, B. M.; WATSON, K.; YIN, Y.; ZAMBELI-LJEPOVIC, A. M.; BARR, R. G. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 192, n. 5, p. 570-80, Sept. 2015.

HUMBERT, M.; SITBON, O.; SIMONNEAU, G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. **N Engl J Med**, v. 351, p. 1425-36, Sept. 2004.

IDE, H.; TABIRA, K. Changes in sympathetic nervous system activity in male smokers after moderate-intensity exercise. **Respir Care**, v. 58, n. 11, p. 1892-8, Nov. 2013.

IYER, K. S.; NEWELL, J. D. JR.; JIN, D.; FULD, M. K.; SAHA, P. K.; HANSDOTTIR, S.; HOFFMAN, E. A. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 193, n. 6, p. 652-61, Mar. 2016.

JACKSON, G.; BENJAMIN, N.; JACKSON, N.; ALLEN, M. J. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. **Am J Cardiol**, v. 83, n. 5A, p. 13C-20C, Mar. 1999.

JAE, S. Y.; HEFFERNAN, K. S.; KURL, S.; KUNUTSOR, S. K.; KIM, C. H.; JOHNSON, B. D.; FRANKLIN, B. A.; LAUKKANEN, J. A. Cardiorespiratory Fitness, Inflammation, and the Incident Risk of Pneumonia. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 41, n. 3, p. 199-201, May 2021.

JARVIS, M. J.; TUNSTALL-PEDOE, H.; FEYERABEND, C.; VESEY, C.; SALOOJEE, Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. **Am J Public Health**, v. 77, n. 11, p. 1435-8, Nov. 1987.

JENSEN, E. X.; FUSCH, C.; JAEGER, P.; PEHEIM, E.; HORBER, F. F. Impact of chronic cigarette smoking on body composition and fuel metabolism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80, n. 7, p. 2181-5, July 1995.

JO, H.H.; PARK, M. J.; SHIN, H. S.; CHOI, H. Y.; NA, J. B.; CHOI, D. S.; CHOI, H. C.; LEE, S.M.; LEE, G. W.; LEE, S. J. Adverse effect of cigarette smoking on cross sectional area of small pulmonary vessel and arterial stiffness in healthy smokers without COPD. **Clin Respir J**, v. 13, n. 6, p. 368-375, June 2019.

JOHNSON, M. J.; YORKE, J.; HANSEN-FLASCHEN, J.; LANSING, R.; EKSTRÖM, M.; SIMILOWSKI, T.; CURROW, D. C. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. **Eur Respir J**, v. 49, n. 5, p. 1602277, May 2017.

JOHNSTON, R.; DOMA, K.; CROWE, M. Nicotine effects on exercise performance and physiological responses in nicotine-naïve individuals: a systematic review. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 38, n. 4, p. 527-538, July 2018.

JONES, A. M.; BURNLEY, M. Oxygen uptake kinetics: an under appreciated determinant of exercise performance. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 4, n. 4, p. 524-32, Dec. 2009.

KEE, K.; STUART-ANDREWS, C.; ELLIS, M. J.; WROBEL, J. P.; NILSEN, K.; SHARMA, M.; THOMPSON, B. R.; NAUGHTON, M. T. Increased Dead Space Ventilation Mediates Reduced Exercise Capacity in Systolic Heart Failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 193, n. 11, p. 1292-300, June 2016.

KERAMIDAS, M. E.; KOUNALAKIS, S. N.; EIKEN, O.; MEKJAVIC, I. B. Carbon monoxide exposure during exercise performance: muscle and cerebral oxygenation. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 204, n. 4, p. 544-54, Apr. 2012.

KIMURA, Y.; NAKAMOTO, Y.; SHITAMA, H.; OHMINE, S.; IDE, M.; HACHISUKA, K. Influence of moderate smoking on physical fitness and local muscle oxygenation profile during incremental exercise. **J UOEH**, v. 29, n. 2, p. 149-58, June 2007.

KIRBY, M.; OWRANGI, A.; SVENNINGSEN, S.; WHEATLEY, A.; COXSON, H. O.; PATERSON, N. A.; MCCORMACK, D. G.; PARRAGA, G. On the role of abnormal DL(CO) in ex-smokers without airflow limitation: symptoms, exercise capacity and hyperpolarised helium-3 MRI. **Thorax**, v. 68, n. 8, p. 752-9, Aug. 2013.

KLAUSEN, K.; ANDERSEN, C.; NANDRUP, S. Acute effects of cigarette smoking and inhalation of carbon monoxide during maximal exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 51, n. 3, p. 371-9, 1983.

KOBAYASHI, Y.; TAKEUCHI, T.; HOSOI, T.; LOEPPKY, J. A. Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. **J Physiol Anthropol Appl Human Sci**, v. 23, n. 5, p. 163-9, Sept. 2004.

KOK, M. O.; HOEKSTRA, T.; TWISK, J. W. The longitudinal relation between smoking and muscle strength in healthy adults. **Eur Addict Res**, v. 18, n. 2, p. 70-75, 2012.

KOKKINOS, P.; FASELIS, C.; FRANKLIN, B.; LAVIE, C. J.; SIDOSSIS, L.; MOORE, H.; KARASIK, P.; MYERS, J. Cardiorespiratory fitness, body mass index and heart failure incidence. **Eur J Heart Fail**, v. 21, n. 4, p. 436-444, Apr. 2019.

KONDO, T.; NAKANO, Y.; ADACHI, S.; MUROHARA, T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. **Circ J**, v. 83, n. 10, p. 1980-1985, Sept. 2019.

KOTAMÄKI, M. Smoking induced differences in autonomic responses in military pilot candidates. **Clin Auton Res**, v. 5, n. 1, p. 31-6, Feb. 1995.

KROGH, M. The diffusion of gases through the lungs of man. **J Physiol**, v. 49, n. 4, p. 271-300, 1915.

KRÜGER, K.; SEIMETZ, M.; RINGSEIS, R.; WILHELM, J.; PICHL, A.; COUTURIER, A.; EDER, K.; WEISSMANN, N.; MOOREN, F. C. Exercise training reverses inflammation and muscle wasting after tobacco smoke exposure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 314, n. 3, p. R366-R376, Mar. 2018.

KUNUTSOR, S. K.; JAE, S. Y.; MÄKIKALLIO, T. H.; LAUKKANEN, J. A. Cardiorespiratory fitness does not offset the increased risk of chronic obstructive pulmonary disease attributed to smoking: a cohort study. **Eur J Epidemiol**, v. 37, n. 4, p. 423-428, Apr. 2022.

KUNUTSOR, S. K.; LAUKKANEN, T.; LAUKKANEN, J. A. Cardiorespiratory fitness and future risk of pneumonia: a long-term prospective cohort study. **Ann Epidemiol**, v. 27, n. 9, p. 603-605, Sept. 2017.

LAMARRA, N.; WHIPP, B. J.; WARD, S. A.; WASSERMAN, K. Effect of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. **J Appl Physiol (1985)**, v. 62, n. 5, p. 2003-12, May 1987.

LARSSON, L.; ORLANDER, J. Skeletal muscle morphology, metabolism and function in smokers and non-smokers. A study on smoking-discordant monozygous twins. **Acta Physiol Scand**, v. 120, n. 3, p. 343-52, Mar. 1984.

LAUER, M. S.; PASHKOW, F. J.; LARSON, M. G.; LEVY, D. Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 96, n. 3, p. 897-903, Aug. 1997.

LAURIA, V. T.; SPERANDIO, E. F.; DE SOUSA, T. L.; DE OLIVEIRA VIEIRA, W.; ROMITI, M.; DE TOLEDO GAGLIARDI, A. R.; ARANTES, R. L.; DOURADO, V. Z. Evaluation of dose-response relationship between smoking load and cardiopulmonary fitness in adult smokers: A cross-sectional study. **Rev Port Pneumol (2006)**, v. 23, n. 2, p. 79-84, Mar./Apr. 2017.

LAUSTIOLA, K. E.; LASSILA, R.; NURMI, A. K. Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. **Clin Pharmacol Ther**, v. 44, n. 4, p. 426-30, Oct. 1988.

LAVENEZIANA, P.; HUMBERT, M.; GODINAS, L.; JOUREAU, B.; MALRIN, R.; STRAUS, C.; JAÏS, X.; SITBON, O.; SIMONNEAU, G.; SIMILOWSKI, T.; GARCIA, G. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**, v. 45, n. 5, p. 1495-8, May 2015.

LAWLER, J. M.; POWERS, S. K. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. **Can J Appl Physiol**, v. 23, n. 1, p. 23-55, Feb. 1998.

LEARY, P. J. Causality, Correlation, and Cardiac Disease: Does Smoking Cause Cardiac Hypertrophy and Diastolic Dysfunction? **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 9, n. 9, p. e005441, Sept. 2016.

LEDERER, D. J.; BARTELS, M. N.; SCHLUGER, N. W.; BROGAN, F.; JELLEN, P.; THOMASHOW, B. M.; KAWUT, S. M. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. **COPD**, v. 9, n. 3, p. 268-75, June 2012.

LEWIS, P.; O'HALLORAN, K. D. Diaphragm Muscle Adaptation to Sustained Hypoxia: Lessons from Animal Models with Relevance to High Altitude and Chronic Respiratory Diseases. **Front Physiol**, v. 7, p. 623, Dec. 2016.

LIEBOW, A. A. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. **Am Rev Respir Dis**, v. 80, n. 1 (pt. 2), p. 67-93, July 1959.

LINARDATOU, V.; KARATZANOS, E.; PANAGOPOULOU, N.; DELIS, D.; KOUREK, C.; ROVINA, N.; NANAS, S.; VASILEIADIS, I. Passive smoking acutely affects the microcirculation in healthy non-smokers. **Microvasc Res**, v. 128, p. 103932, Mar. 2020.

LINDENMAIER, T. J.; KIRBY, M.; PAULIN, G.; MIELNICZUK, L.; CUNNINGHAM, I. A.; MURA, M.; LICSKAI, C.; PARRAGA, G. Pulmonary artery abnormalities in ex-smokers with and without airflow obstruction. **COPD**, v.13, n. 2, p. 224-34, Jan. 2016.

LIU, H.; DING, L.; ZHANG, Y.; NI, S. Circulating endothelial microparticles involved in lung function decline in a rat exposed in cigarette smoke maybe from apoptotic pulmonary capillary endothelial cells. **J Thorac Dis**, v. 6, n. 6, p. 649-55, June 2014.

LIU, Q.; XU, W. G.; LUO, Y.; HAN, F. F.; YAO, X. H.; YANG, T. Y.; ZHANG, Y; PI, W. F.; GUO, X. J. Cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of USP-19 via p38 and ERK MAPKs. **J Cell Biochem**, v. 112, n. 9, p. 2307-16, Sept. 2011.

LIU, Y.; PLEASANTS, R. A.; CROFT, J. B.; WHEATON, A. G.; HEIDARI, K.; MALARCHER, A. M.; OHAR, J. A.; KRAFT, M.; MANNINO, D. M.; STRANGE, C. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged  $\geq 45$  years with a smoking history. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 10, p. 1409-16, July 2015.

LOUVARIS, Z.; VOGIATZIS, I.; ALIVERTI, A.; HABAZETTL, H.; WAGNER, H.; WAGNER, P.; ZAKYNTHINOS, S. Blood flow does not redistribute from respiratory to leg muscles during exercise breathing heliox or oxygen in COPD. **J Appl Physiol (1985)**, v. 117, n. 3, p. 267-76, Aug. 2014.

LYNCH, D. A.; AUSTIN, J. H.; HOGG, J. C.; GRENIER, P. A.; KAUCZOR, H. U.; BANKIER, A. A.; BARR, R. G.; COLBY, T. V.; GALVIN, J. R.; GEVENOIS, P. A.; COXSON, H. O.; HOFFMAN, E. A.; NEWELL, J. D. JR.; PISTOLESI, M.; SILVERMAN, E. K.; CRAPO, J. D. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. **Radiology**, v. 277, n. 1, p. 192-205, Oct. 2015.

LYNCH, D. A.; MOORE, C. M.; WILSON, C.; NEVREKAR, D.; JENNERMANN, T.; HUMPHRIES, S. M.; AUSTIN, J. H. M.; GRENIER, P. A.; KAUCZOR, H. U.; HAN, M. K.; REGAN, E. A.; MAKE, B. J.; BOWLER, R. P.; BEATY, T. H.; CURRAN-EVERETT, D.; HOKANSON, J. E.; CURTIS, J. L.; SILVERMAN, E. K.; CRAPO, J. D.; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. CT-based Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study. **Radiology**, v. 288, n. 3, p. 859-866, Sept. 2018.

MADANI, A.; ALACK, K.; RICHTER, M. J.; KRÜGER, K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. **J Inflamm Res**, v. 11, p.155-167, Apr. 2018.

MAEHARA, K.; RILEY, M.; GALASSETTI, P.; BARSTOW, T. J.; WASSERMAN, K. Effect of hypoxia and carbon monoxide on muscle oxygenation during exercise. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 155, n. 1, p. 229-35, Jan. 1997.

MAHLER, D. A.; WARD, J.; WATERMAN, L. A.; MCCUSKER, C.; ZUWALLACK, R.; BAIRD, J.C. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. **Chest**, v. 136, n. 6, p. 1473-9, Dec. 2009.

MAHMARIAN, J. J.; MOYÉ, L. A.; NASSER, G. A.; NAGUEH, S. F.; BLOOM, M. F.; BENOWITZ, N. L.; VERANI, M. S.; BYRD, W. G.; PRATT, C. M. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 1, p. 125-30, July 1997.

MARTINEZ, C. H.; MURRAY, S.; BARR, R. G.; BLEECKER, E.; BOWLER, R. P.; CHRISTENSON, S. A.; COMELLAS, A. P.; COOPER, C. B.; COUPER, D.; CRINER, G. J.; CURTIS, J. L.; DRANSFIELD, M. T.; HANSEL, N. N.; HOFFMAN, E. A.; KANNER, R. E.; KLEERUP, E.; KRISHNAN, J. A.; LAZARUS, S. C.; LEIDY, N. K.; O'NEAL, W.; MARTINEZ, F. J.; PAINE, R.3<sup>rd</sup>.; RENNARD, S. I.; TASHKIN, D. P.; WOODRUFF, P. G.; HAN, M. K. Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study Investigators. Respiratory Symptoms Items from the COPD Assessment Test Identify Ever-Smokers with Preserved Lung Function at Higher Risk for Poor Respiratory Outcomes. An Analysis of the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study Cohort. **Ann AmThorac Soc**, v. 14, n. 5, p. 636-642, May 2017.

MARTINS, S. R. **Nicotina**: o que sabemos? Nota técnica sobre a nicotina. Rio de Janeiro: ACTPromoção da Saúde, 2022. 48p. Disponível em: <https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf>. Acesso em: 26 maio 2022.

MATSUMOTO, A.; MOMOMURA, S.; HIRATA, Y.; AOYAGI, T.; SUGIURA, S.; OMATA, M. Inhaled nitric oxide and exercise capacity in congestive heart failure. **Lancet**, v. 349, n. 9057, p. 999-1000, Apr. 1997.

MCNEILL, J.; CHERNOFSKY, A.; NAYOR, M.; RAHAGHI, F. N.; SAN JOSE ESTEPAR, R.; WASHKO, G.; SYNN, A.; VASAN, R. S.; O'CONNOR, G.; LARSON, M. G.; HO, J. E.; LEWIS, G. D. The association of lung function and pulmonary vasculature volume with cardiorespiratory fitness in the community. **Eur Respir J**, v. 60, n. 2, p. 2101821, Aug. 2022.

MENDONÇA, G. V.; PEREIRA, F. D.; FERNHALL, B. Effects of cigarette smoking on cardiac autonomic function during dynamic exercise. **J Sports Sci**, v. 29, n. 9, p. 879-86, June 2011.

MILER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; VAN DER GRINTEN, C. P.; GUSTAFSSON, P.; JENSEN, R.; JOHNSON, D. C.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; NAVAJAS, D.; PEDERSEN, O. F.; PELLEGRINO, R.; VIEGI, G.; WANGER, J. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, v. 26, n. 2, p. 319-38, Aug. 2005.

MIYATAKE, N.; NUMATA, T.; NISHII, K.; SAKANO, N.; SUZUE, T.; HIRAO, T.; MIYACHI, M.; TABATA, I. Relation between cigarette smoking and ventilatory threshold in the Japanese. **Environ Health Prev Med**, v. 16, n. 3, p. 185-90, May 2011.

MONTERO, D. The association of cardiorespiratory fitness with endothelial or smooth muscle vasodilator function. **Eur J Prev Cardiol**, v. 22, n. 9, p. 1200-11, Sept. 2015.

MONTES DE OCA, M.; LOEB, E.; TORRES, S. H.; DE SANCTIS, J.; HERNÁNDEZ, N.; TÁLAMO, C. Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. **Chest**, v. 133, n. 1, p. 13-8, Jan. 2008.

MORSE, C. I.; PRITCHARD, L. J.; WÜST, R. C.; JONES, D. A.; DEGENS, H. Carbon monoxide inhalation reduces skeletal muscle fatigue resistance. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 192, n. 3, p. 397-401, Mar. 2008.

MOYLAN, S.; JACKA, F. N.; PASCO, J. A.; BERK, M. Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies. **BMC Med**, v. 10, p. 123, Oct. 2012.

MULLER, P. T.; BARBOSA, G. W.; O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A. Cardiopulmonary and Muscular Interactions: Potential Implications for Exercise (In)tolerance in Symptomatic Smokers Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Front Physiol**, v. 10, p. 859, July 2019.

MÜLLER, P. T.; CHRISTOFOLETTI, G.; ZAGATTO, A. M.; PAULIN, F. V.; NEDER, J. A. Reliability of peak O<sub>2</sub> uptake and O<sub>2</sub> uptake kinetics in step exercise tests in healthy subjects. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 207, p. 7-13, Feb. 2015.

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

MÜNDEL, T.; JONES, D. A. Effect of transdermal nicotine administration on exercise endurance in men. **Exp Physiol**, v. 91, n. 4, p. 705-13, July 2006.

NADRUZ, W. JR.; CLAGGETT, B.; GONÇALVES, A.; QUEREJETA-ROCA, G.; FERNANDES-SILVA, M. M.; SHAH, A. M.; CHENG, S.; TANAKA, H.; HEISS, G.; KITZMAN, D. W.; SOLOMON, S. D. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 9, n. 9, p.e004950, Sept. 2016.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C.; NERY L. E. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 729-737, June 1999.

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; MÜLLER, P. T.; ELBEHAIRY, A. F.; ROCHA, A.; O'DONNELL, D. E.; Canadian Respiratory Research Network. Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Ann Am Thorac Soc**, v. 14, suppl. 1, p. S22-S29, July 2017.

NEDER, J. A.; BERTON, D. C.; MULLER, P. T.; O'DONNELL, D. E. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. **Clin Chest Med**, v. 40, n. 2, p. 285-305, June 2019.

NEDER, J. A.; NERY, L. E.; PERES, C.; WHIPP, B. J. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 164, n. 8 (pt. 1), p. 1481-6, Oct. 2001.

NEWMAN, L.; NOLAN, H.; CAREY, D.; REILLY, R. B.; KENNY, R. A. Age and sex differences in frontal lobe cerebral oxygenation in older adults-Normative values using novel, scalable technology: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). **Arch Gerontol Geriatr**, v. 87, p. 103988, Mar./Apr. 2020.

NOGUEIRA, L.; TRISKO, B. M.; LIMA-ROSA, F. L.; JACKSON, J.; LUND-PALAU, H.; YAMAGUCHI, M.; BREEN, E. C. Cigarette smoke directly impairs skeletal muscle function through capillary regression and altered myofibre calcium kinetics in mice. **J Physiol**, v. 596, n. 14, p. 2901-2916, July 2018.

OH, A. S.; STRAND, M.; PRATTE, K.; REGAN, E. A.; HUMPHRIES, S.; CRAPO, J. D.; LYNCH D. A.; Genetic Epidemiology of COPD Gene Investigators. Visual Emphysema at Chest CT in GOLD Stage 0 Cigarette Smokers Predicts Disease Progression: Results from the COPD Gene Study. **Radiology**, v. 296, n. 3, p. 641-649, Sept. 2020.

OLIVEIRA, M. F.; ZELT, J. T.; JONES, J. H.; HIRAI, D. M.; O'DONNELL, D. E.; VERGES, S.; NEDER, J. A. Does impaired O<sub>2</sub> delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? **Front Physiol**, v. 5, p. 514, Jan. 2015.

ORLANDER J.; KIESSLING, K. H.; LARSSON, L. Skeletal muscle metabolism, morphology and function in sedentary smokers and nonsmokers. **Acta Physiol Scand**, v. 107, n. 1, p. 39-46, Sept. 1979.

OZYENER, F.; ROSSITER, H. B.; WARD, S. A.; WHIPP, B. J. Influence of exercise intensity on the on- and off-transient kinetics of pulmonary oxygen uptake in humans. **J Physiol**, v. 533, n. 6, p. 891-902, June 2001.

PAPATHANASIOU, G.; GEORGAKOPOULOS, D.; GEORGOUDIS, G.; SPYROPOULOS, P.; PERREA, D.; EVANGELOU, A. Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 5, p. 646-52, Oct. 2007.

PAULIN, F. V.; ZAGATTO, A. M.; CHIAPPA, G. R.; MÜLLER, P. T. Addition of vitamin B12 to exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: A randomized and controlled study. **Respir Med**, v. 122, p. 23-29, Jan. 2017.

PAYNE, J. R.; ELEFThERIOU, K. I.; JAMES, L. E.; HAWE, E.; MANN, J.; STRONGE, A.; KOTWINSKI, P.; WORLD, M.; HUMPHRIES, S. E.; PENNELL, D. J.; MONTGOMERY, H. E. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. **Heart**, v. 92, n. 12, p. 1784-8, Dec. 2006.

PEREIRA, C. A. C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 4, p. 397-406, July/Aug. 2007.

PETERSEN, A. M.; MAGKOS, F.; ATHERTON, P.; SELBY, A.; SMITH, K.; RENNIE, M. J.; PEDERSEN, B. K.; MITTENDORFER, B. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 3, p. E843-8, Sept. 2007.

PHILLIPS, D. B.; BROTTTO, A. R.; ROSS, B. A.; BRYAN, T. L.; WONG, E. Y. L.; MEAH, V. L.; FUHR, D. P.; VAN DIEPEN, S.; STICKLAND, M. K.; Canadian Respiratory Research Network. Inhaled nitric oxide improves ventilatory efficiency and exercise capacity in patients with mild COPD: A randomized-control cross-over trial. **J Physiol**, v. 599, n. 5, p. 1665-1683, Mar. 2021.

PHILLIPS, D. B.; JAMES, M. D.; ELBEHAIRY, A. F.; MILNE, K. M.; VINCENT, S. G.; DOMNIK, N. J.; DE-TORRES, J. P.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; Canadian Respiratory Research Network (CRRN). Reduced exercise tolerance in mild chronic obstructive pulmonary disease: The contribution of combined abnormalities of diffusing capacity for carbon monoxide and ventilatory efficiency. **Respirology**, v. 26, n. 8, p. 786-795, Aug. 2021.

PIKE, D.; KIRBY, M.; GUO, F.; MCCORMACK, D. G.; PARRAGA, G. Ventilation heterogeneity in ex-smokers without airflow limitation. **Acad Radiol**, v. 22, n. 8, p.1068-78, Aug. 2015.

POOLE, D. C.; BEHNKE, B. J.; PADILLA, D. J. Dynamics of muscle microcirculatory oxygen exchange. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 9, p. 1559-66, Sept. 2005.

POOLE, D. C.; JONES, A. M. Oxygen uptake kinetics. **Compr Physiol**, v. 2, n. 2, p. 933-96, Apr. 2012.

POOLE, D. C.; WARD, S. A.; GARDNER, G. W.; WHIPP, B. J. Metabolic and respiratory profile of the upper limit for prolonged exercise in man. **Ergonomics**, v. 31, n. 9, p. 1265-79, Sept. 1988.

PUENTE-MAESTU, L.; PALANGE, P.; CASABURI, R.; LAVENEZIANA, P.; MALTAIS, F.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; ONORATI, P.; PORSZASZ, 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. **Eur Respir J**, v. 47, n. 2, p. 429-60, Feb. 2016.

RAMOS, R. P.; ALENCAR, M. C.; TREPTOW, E.; ARBEX, F.; FERREIRA, E. M.; NEDER, J.A. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. **Pulm Med**, v. 2013, 359021, May 2013.

REGAN, E. A.; LYNCH, D. A.; CURRAN-EVERETT, D.; CURTIS, J. L.; AUSTIN, J. H.; GRENIER, P. A.; KAUCZOR, H. U.; BAILEY, W. C.; DEMEO, D. L.; CASABURI, R. H.; FRIEDMAN, P.; VAN BEEK, E. J.; HOKANSON, J. E.; BOWLER, R. P.; BEATY, T. H.; WASHKO, G. R.; HAN, M, K.; KIM, V.; KIM, S. S.; YAGIHASHI, K.; WASHINGTON, L.; MCEVOY, C. E.; TANNER, C.; MANNINO, D. M.; MAKE, B. J.; SILVERMAN, E. K.; CRAPO, J. D. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. **JAMA Intern Med**, v. 175, n. 9, p. 1539-49, Sept. 2015.

REN, Z.; LI, J.; SHEN, J.; YU, H.; MEI, X.; ZHAO, P.; XIAO, Z.; WU, W. Therapeutic sildenafil inhibits pulmonary damage induced by cigarette smoke exposure and bacterial inhalation in rats. **Pharm Biol**, v. 58, n. 1, p. 116-123, Dec. 2020.

RENNARD, S. I.; DRUMMOND, M. B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. **Lancet**, v. 385, n. 9979, p. 1778-1788, May 2015.

RIZZI, M.; TARSIA, P.; LA SPINA, T.; CRISTIANO, A.; FRASSANITO, F.; MACALUSO, C.; AIROLDI, A.; VANNI, S.; LEGNANI, D. A new approach to detect early lung functional impairment in very light smokers. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 231, p. 1-6, Sept. 2016.

ROBERTS, T. J.; BURNS, A. T.; MACISAAC, R. J.; MACISSAC, A. I.; PRIOR, D. L.; LAGERCHE, A. Sildenafil enhances central hemodynamic responses to exercise, but not  $\dot{V}O_{2peak}$  in people with diabetes mellitus. **J Appl Physiol (1985)**, v. 127, n. 1, p. 1-10, July 2019.

RODRIGUEZ-ROISIN, R.; HAN, M. K.; VESTBO, J.; WEDZICHA, J. A.; WOODRUFF, P. G.; MARTINEZ, F. J. Chronic respiratory symptoms with normal spirometry. A reliable clinical entity? **Am J Respir Crit Care Med**, v. 195, n. 1, p. 17-22, Jan. 2017.

ROGER, N.; BARBERÀ, J. A.; ROCA, J.; ROVIRA, I.; GÓMEZ, F. P.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, n. 3, p. 800-6, Sept. 1997.

ROM, O.; KAISARI, S.; AIZENBUD, D.; REZNICK, A. Z. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1259, p. 47-53, July 2012.

ROMAGNOLI, S.; TUJJAR, O.; DE GAUDIO, A. R. Microcirculation in clinical practice. **OA Anaesthetics**, v. 1, n. 2, p. 16, Oct. 2013.

ROSSITER, H. B.; WARD, S. A.; DOYLE, V. L.; HOWE, F. A.; GRIFFITHS, J. R.; WHIPP, B. J. Inferences from pulmonary O<sub>2</sub> uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. **J Physiol**, v. 518, pt. 3, p. 921-32, Aug. 1999.

RYAN, B. J.; GOODRICH, J. A.; SCHMIDT, W.; KANE, L. A.; BYRNES, W. C. Ten Days of Intermittent, Low-dose Carbon Monoxide Inhalation does not Significantly Alter Hemoglobin Mass, Aerobic Performance Predictors, or Peak-power Exercise Tolerance. **Int J Sports Med**, v. 37, n. 11, p. 884-9, Oct. 2016.

SAHLIN, K. Non-invasive measurements of O<sub>2</sub> availability in human skeletal muscle with near-infrared spectroscopy. **Int J Sports Med**, v. 13, suppl. 1, p. 157-60, Oct. 1992.

SANTOS, S.; PEINADO, V. I.; RAMÍREZ, J.; MELGOSA, T.; ROCA, J.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; BARBERÀ, J. A. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. **Eur Respir J**, v. 19, n. 4, p. 632-8, Apr. 2002.

SARUYA, S.; YAMASHIRO, T.; MATSUOKA, S.; MATSUSHITA, S.; YAGIHASHI, K.; NAKAJIMA, Y. Decrease in small pulmonary vessels on chest computed tomography in light smokers without COPD: an early change, but correlated with smoking index. **Lung**, v. 195, n. 2, p. 179-184, Apr. 2017.

SASHIDHAR, K.; GULATI, M.; GUPTA, D.; MONGA, S.; SURI, S. Emphysema in heavysmokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HCRT. **Acta Radiol**, v. 43, n. 1, p. 60-5, Jan. 2002.

SCALLAN, C.; DOONAN, R. J.; DASKALOPOULOU, S. S. The combined effect of hypertension and smoking on arterial stiffness. **Clin Exp Hypertens**, v. 32, n. 6, p. 319-28, Oct. 2010.

SCHAEFFER, M. R.; MENDONCA, C. T.; LEVANGIE, M. C.; ANDERSEN, R. E.; TAIVASSALO, T.; JENSEN, D. Physiological mechanisms of sex differences in exertional dyspnoea: role of neural respiratory motor drive. **Exp Physiol**, v. 99, n. 2, p. 427-41, Feb. 2014.

SCHMEKEL, B.; BLOMSTRAND, P.; VENGE, P. Serum lysozyme - a surrogate marker of pulmonary microvascular injury in smokers? **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 33; n. 4, p. 307-12, July 2013.

SCHWEITZER, K. S.; HATOUM, H.; BROWN, M. B.; GUPTA, M.; JUSTICE, M. J.; BETECK, B.; VAN DEMARK, M.; GU, Y.; PRESSON, R. G. JR.; HUBBARD, W. C.; PETRACHE, I. Mechanisms of lung endothelial barrier disruption induced by cigarette smoke: role of oxidative stress and ceramides. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 301, n.6, p. L836-46, Dec. 2011.

SIAFAKA, A.; ANGELOPOULOS, E.; KRITIKOS, K.; PORIAZI, M.; BASIOS, N.; GEROVASILIS, V.; ANDREOU, A.; ROUSSOS, C.; NANAS, S. Acute effects of smoking on skeletal muscle microcirculation monitored by near-infrared spectroscopy. **Chest**, v. 131, n. 5, p. 1479-85, May 2007.

SOUMAGNE, T.; LAVENEZIANA, P.; VEIL-PICARD, M.; GUILLIEN, A.; CLAUDÉ, F.; PUYRAVEAU, M.; ANNESI-MAESANO, I.; ROCHE, N.; DALPHIN, J. C.; DEGANI, B. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. **Thorax**, v. 71, n. 9, p. 804-11, Sept. 2016.

SPERANDIO, P.A.; BORGHI-SILVA, A.; BARROCO, A.; NERY, L. E.; ALMEIDA, D. R.; NEDER, J. A. Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 297, n. 5, p. H1720-8, Nov. 2009.

STEFFL, M.; BOHANNON, R. W.; PETR, M.; KOHLIKOVA, E.; HOLMEROVA, I. Relation between cigarette smoking and sarcopenia: meta-analysis. **Physiol Res**, v. 64, n. 3, p. 419-26, 2015.

SUN, X. G.; HANSEN, J. E.; GARATACHEA, N.; STORER, T. W.; WASSERMAN, K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 11, p. 1443-8, Dec. 2002.

SUZUKI, T.; LYON, A.; SAGGAR, R.; HEANEY, L. M.; AIZAWA, K.; CITTADINI, A.; MAURO, C.; CITRO, R.; LIMONGELLI, G.; FERRARA, F.; VRIZ, O.; MORLEY-SMITH, A.; CALABRÒ, P.; BOSSONE, E. Editor's Choice-Biomarkers of acute cardiovascular and pulmonary diseases. **Eur Heart J Acute Cardiovasc Care**, v. 5, n. 5, p. 416-33, Sept. 2016.

TALUKDER, M. A.; JOHNSON, W. M.; VARADHARAJ, S.; LIAN, J.; KEARNS, P. N.; EL-MAHDY, M. A.; LIU, X.; ZWEIER, J. L. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 300, n. 1, p. H388-96, Jan. 2011.

TAN, J.; XIONG, B.; ZHU, Y.; YAO, Y.; QIAN, J.; RONG, S.; YANG, G.; ZHU, Q.; JIANG, Y.; ZHOU, Q.; LIU, D.; DENG, C.; RAN, H.; WANG, Z.; HE, T.; HUANG, J. Carotid body enlargement in hypertension and other comorbidities evaluated by ultrasonography. **J Hypertens**, v. 37, n. 7, p. 1455-1462, July 2019.

TAN, W. C.; SIN, D. D.; BOURBEAU, J.; HERNANDEZ, P.; CHAPMAN, K. R.; COWIE, R.; FITZGERALD, J. M.; MARCINIUK, D. D.; MALTAIS, F.; BUIST, A. S.; ROAD, J.; HOGG, J. C.; KIRBY, M.; COXSON, H.; HAGUE, C.; LEIPSIC, J.; O'DONNELL, D. E.; AARON, S. D.; CanCOLD Collaborative Research Group. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. **Thorax**, v. 70, n. 9, p. 822-9, Sept. 2015.

TELENGA, E. D.; OUDKERK, M.; VAN OOIJEN, P. M.; VLIEGENTHART, R.; TEN HACKEN, N. H.; POSTMA, D. S.; VAN DEN BERGE, M. Airway wall thickness on HRCT scans decreases with age and increases with smoking. **BMC Pulm Med**, v. 17, n. 1, p. 27, Feb. 2017.

TELLO, A.; MARÍN, F.; ROLDÁN, V.; LORENZO, S., MOLTÓ, J. M.; SOGORB, F. Influence of smoking habit on cardiac functional capacity and diastolic function in healthy people. **Int J Cardiol**, v. 98, n. 3, p. 517-8, Feb. 2005.

TERBORG, C.; BIRKNER, T.; SCHACK, B.; WITTE, O. W. Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics: a combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. **J Neurol Sci**, v. 205, n. 1, p. 71-5, Dec. 2002.

TURNER, J. A.; MCNICOL, M. W. The effect of nicotine and carbon monoxide on exercise performance in normal subjects. **Respir Med**, v. 87, n. 6, p. 427-31, Aug. 1993.

TZANI, P.; AIELLO, M.; COLELLA, M.; VERDURI, A.; MARANGIO, E.; OLIVIERI, D.; CHETTA, A. Lung Diffusion Capacity can Predict Maximal Exercise in Apparently Healthy Heavy Smokers. **J Sports Sci Med**, v. 7, n. 2, p. 229-34, June 2008.

VIEIRA RAMOS, G.; CHOQUETA DE TOLEDO-ARRUDA, A.; MARIA PINHEIRO-DARDIS, C.; LIYOKO SUEHIRO, C.; LUIZ DE RUSSO, T.; VIEIRA, R. P.; ARRUDA MARTINS, M.; SALVINI, T. F.; DURIGAN, J. L. Q. Exercise Prevents Diaphragm Wasting Induced by Cigarette Smoke through Modulation of Antioxidant Genes and Metalloproteinases. **Biomed Res Int**, v. 2018, p. 5909053, Mar. 2018.

VIVACQUA, R.; HESPANHA, R. **Interpretação do teste ergométrico em ergometria e reabilitação em cardiologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 1992.

VOGEL, J. A.; GLESER, M. A. Effect of carbon monoxide on oxygen transport during exercise. **J Appl Physiol**, v. 32, n. 2, p. 234-9, Feb. 1972.

VOGELMEIER, C. F.; CRINER, G. J.; MARTINEZ, F. J.; ANZUETO, A.; BARNES, P.J.; BOURBEAU, J.; CELLI, B. R.; CHEN, R.; DECRAMER, M.; FABBRI, L. M.; FRITH, P.; HALPIN, D. M.; LÓPEZ VARELA, M. V.; NISHIMURA, M.; ROCHE, N.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; SIN, D. D.; SINGH, D.; STOCKLEY, R.; VESTBO, J.; WEDZICHA, J. A.; AGUSTÍ, A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 195, n. 5, p. 557-582, Mar. 2017.

VOGIATZIS, I.; ATHANASOPOULOS, D.; STRATAKOS, G.; GARAGOUNI, C.; KOUTSOUKOU, A.; BOUSHEL, R.; ROUSSOS, C.; ZAKYNTHINOS, S. Exercise-induced skeletal muscle deoxygenation in O-supplemented COPD patients. **Scand J Med Sci Sports**, v. 19, n. 3, p. 364-72, June 2009.

VONBANK, K.; ZIESCHE, R.; HIGENBOTTAM, T. W.; STIEBELLEHNER, L.; PETKOV, V.; SCHENK, P.; GERMANN, P.; BLOCK, L. H. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. **Thorax**, v. 58, n. 4, p. 289-93, Apr. 2003.

WALTER BARBOSA, G.; NEDER, J. A.; UTIDA, K.; O'DONNELL, D. E.; DE TARSO MÜLLER P. Impaired exercise ventilatory efficiency in smokers with low transfer factor but normal spirometry. **Eur Respir J**, v. 49, n. 3, p. 1602511, Mar. 2017.

WARD, D. S.; DAHAN, A.; TEPPEMA, L. **Pharmacology and Pathophysiology of the Control of Breathing**. 1st ed. Boca Raton: Taylor & Francis. 2005.

WARE, J. E. JR.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care**, v. 30, n. 6, p. 473-83, June 1992.

WEATHERALD, J.; SATTLER, C.; GARCIA, G.; LAVENEZIANA, P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. **Eur Respir J**, v. 51, n. 2, p. 1700860, Feb. 2018.

WHIPP, B. J.; WARD, S. A. Physiological determinants of pulmonary gas exchange kinetics during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 22, n. 1, p. 62-71, Feb. 1990.

WHIPP, B. J.; WARD, S. A.; LAMARRA, N.; DAVIS, J. A.; WASSERMAN, K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 52, n. 6, p. 1506-13, June 1982.

WOODRUFF, P. G.; BARR, R. G.; BLEECKER, E.; CHRISTENSON, S. A.; COUPER, D.; CURTIS, J. L.; GOUSKOVA, N. A.; HANSEL, N. N.; HOFFMAN, E. A.; KANNER, R. E.; KLEERUP, E.; LAZARUS, S. C.; MARTINEZ, F. J.; PAINE, R. 3<sup>rd</sup>; RENNARD, S.; TASHKIN, D. P.; HAN, M. K.; SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. **N Engl J Med**, v. 374, n. 19, p. 1811-21, May 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International classification of diseases 11th revision**. The global standard for diagnostic health information. Available at: <https://icd.who.int/en>. Access in: 11 Mar. 2022.

WÜST, R. C.; JASPERS, R. T.; VAN DER LAARSE, W. J.; DEGENS, H. Skeletal muscle capillarization and oxidative metabolism in healthy smokers. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 33, n. 6, p. 1240-5, Dec. 2008a.

WÜST, R. C.; MORSE, C. I.; DE HAAN, A.; RITTWEGGER, J.; JONES D. A.; DEGENS, H. Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. **Eur J Appl Physiol**, v. 104, n. 1, p. 103-10, Sept. 2008b.

YILMAZ, A.; YALTA, K.; TURGUT, O. O.; YILMAZ, M. B.; ERDEM, A.; KARADAS, F.; OZYOL, A.; TANDOGAN, I. The effect of smoking on cardiac diastolic parameters including Vp, a more reliable and newer parameter. **Cardiol J**, v. 14, n. 3, p. 281-6, 2007.

ZAMPARINI, G.; BUTIN, G.; FISCHER, M. O.; GÉRARD, J. L.; HANOUIZ, J. L.; FELLAHI, J. L. Noninvasive assessment of peripheral microcirculation by near-infrared spectroscopy: a comparative study in healthy smoking and nonsmoking volunteers. **J Clin Monit Comput**, v. 29, n. 5, p. 555-9, Oct. 2015.

ZAVORSKY, G. S.; SMOLIGA, J. M.; LONGO, L. D.; UHRANOWSKY, K. A.; CADMAN, C. R.; DUFFIN, J.; FISHER, J. A. Increased carbon monoxide clearance during exercise in humans. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 11, p. 2118-24, Nov. 2012.

ZELT, J. T.; JONES, J. H.; HIRAI, D. M.; KING, T. J.; BERTON, D. C.; PYKE, K. E.; O'DONNELL, D. E.; NEDER, J. A. Systemic vascular dysfunction is associated with emphysema burden in mild COPD. **Respir Med**, v. 136, p. 29-36, Mar. 2018.

ZHU, X.; HEUNKS, L. M.; VERSTEEG, E. M., VAN DER HEIJDEN, H. F., ENNEN, L.; VAN KUPPEVELT, T. H.; VINA, J.; DEKHUIJZEN, P. N. Hypoxia-induced dysfunction of rat diaphragm: role of peroxynitrite. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 299, n. 1, p. L16-26, Jan. 2005.

## ANEXO A — Parecer consubstanciado do CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA SILDENAFILA NAS RESPOSTAS AO EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS SINTOMÁTICOS COM EVIDÊNCIA DE DOENÇA MICROVASCULAR PULMONAR TABACO-ASSOCIADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO

**Pesquisador:** Leandro Steinhorst Goelzer

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 25181019.5.0000.0021

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.723.356

## Apresentação do Projeto:

O tabagismo é o fator mais importante na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica. Tabagistas ativos e ex-fumantes sintomáticos, mesmo sem diagnóstico desta patologia, têm maior risco de mortalidade por todas as causas e declínio rápido da função pulmonar, condição esta exacerbada pelo exercício físico dinâmico. Por conseguinte, a tomografia computadorizada do tórax pode detectar alterações vasculares precoces na microvasculatura pulmonar. Sabe-se também que a sildenafil apresenta um efeito de vasodilatação pulmonar, com restauração da perfusão periférica e redução do aumento arterial central em indivíduos fumantes suscetíveis com testes de função pulmonar normais, mas que apresentam evidência tomográfica de enfisema centriacinar em repouso. Objetivo Principal: Avaliar os potenciais efeitos benéficos da sildenafil nas respostas ao exercício em cicloergômetro em fumantes sintomáticos com evidência de doença microvascular pulmonar. Desenho do Estudo: Trata-se de um ensaio clínico controlado, duplo-cego e cruzado. Material e Métodos: 16 indivíduos com doença microvascular pulmonar e 8 indivíduos saudáveis serão suficientes para o estudo. Métodos: Todos os indivíduos serão submetidos a provas de função pulmonar, com ênfase na capacidade de difusão do monóxido de carbono, tomografia computadorizada de tórax para estimar a porcentagem de vasos menores do que 5mm<sup>2</sup> e enfisema, ecocardiograma para mensurar a pressão arterial pulmonar e testes de exercício cardiopulmonar incremental e de carga constante em cicloergômetro. O estudo irá

**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: 3.723.356

submeter indivíduos com doença microvascular pulmonar e controles a um vasodilatador da circulação pulmonar (Sildenafil® 40 mg em dose única), e os mesmos realizarão 2 testes de carga constante, até o limite da tolerância (75% da carga máxima), recebendo as seguintes intervenções: (i) placebo ou (ii) vasodilatador. Serão mensurados tempo máximo de tolerância ao exercício, sintomas de dispnéia e cansaço nas pernas e extração de oxigênio pelos músculos por espectroscopia quasi-infravermelho. Relevância do Estudo: (i) Definir um diagnóstico de DMP ainda não existente na literatura médica; (ii) estabelecer as bases da relação entre PAP e DMP; (iii) estabelecer as bases para um tratamento da dispnéia relacionada a DMP.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Geral:** Avaliar os potenciais efeitos benéficos da sildenafil nas respostas ao exercício em cicloergômetro em fumantes sintomáticos com evidência de doença microvascular pulmonar.

#### Específicos:

- (a) Definir um fenótipo vascular no fumante;
- (b) Avaliar os efeitos da sildenafil sobre a cinética de ajuste do  $\dot{V}'O_2$  ( $\tau$ ) na transição repouso-exercício em fumantes com suspeita de doença microvascular;
- (c) Verificar o efeito do uso da sildenafil sobre a capacidade de endurance através do tempo de tolerância ao exercício ( $T_{lim}$ ).

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador: "Riscos: Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforços. 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. Benefícios: A definição de uma vasculopatia associada ao tabaco, baseada em evidências que apontam nesta direção, será uma contribuição relevante para a comunidade científica. Com efeito, além da cessação do tabagismo ser imperativa, esta análise poderá contribuir imensamente para a divulgação de uma estratégia terapêutica que seja custo-efetiva para fumantes ativos e ex-fumantes sintomáticos".

**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: 3.723.356

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa atende parcialmente as exigências ética para pesquisas envolvendo seres humanos, considerando as normas da resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi apresentada autorização do Chefe do Setor de Pneumologia da HUMAP.

Foi apresentada folha de rosto devidamente assinada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A fim de adequar o protocolo de pesquisa às normas da Resolução CNS n. 466/2012 são feitas as seguintes solicitações de adequação:

A anuência dos participantes, obtida pela assinatura do TCLE, não é considerada critério de inclusão dos participantes da pesquisa.

Solicita-se indicar se os instrumentos de coleta de dados (CAT (COPD assessment test), mMRC (modified Medical Research Council 2), formulário para qualidade de vida (SF-36) e o formulário de Baecke são de livre acesso OU apresentar autorização dos autores para uso.

Esclarecer no cronograma de atividades apresentado no projeto anexado em que mês e ano está prevista iniciar a coleta de dados (conforme consta na Plataforma Brasil).

No cronograma apresentado na Plataforma Brasil consta que o experimento iniciará em fevereiro de 2020, porém consta que a análise de dados ocorrerá em novembro de 2019. Solicita-se esclarecer que análise de dados ocorrerá, tendo em vista que o experimento iniciará em data posterior.

Inserir na metodologia do projeto e e no TCLE o tempo de duração da pesquisa.

As informações do projeto anexado devem estar em concordância com aquelas cadastradas na Plataforma Brasil. Sendo assim solicita-se inserir no projeto anexado: riscos e benefícios inerentes à pesquisa, orçamento financeiro detalhado e responsabilidade pelo financiamento da pesquisa.

No TCLE:

- retirar titulações (doutorando, professor doutor), e substituir por "pesquisador";
- inserir tempo de duração da pesquisa;
- prever ressarcimento de gastos ou ausência dos mesmos;
- inserir e-mail do CEP e endereço do CEP e do pesquisador (de preferência profissional);
- prever possibilidade de esclarecimentos antes e durante a pesquisa sobre a metodologia;

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da UFMS emite parecer de pendência para o protocolo de pesquisa, conforme informações descritas anteriormente para atendimento do pesquisador.

**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: 3.723.356

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1429605.pdf	21/10/2019 17:09:35		Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA2.pdf	21/10/2019 17:08:14	Leandro Steinhorst Goelzer	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	21/10/2019 17:06:44	Leandro Steinhorst Goelzer	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DOUTORADO.docx	21/10/2019 12:50:17	Leandro Steinhorst Goelzer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_DOUTORADO.pdf	21/10/2019 12:49:50	Leandro Steinhorst Goelzer	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	21/10/2019 12:43:38	Leandro Steinhorst Goelzer	Aceito

**Situação do Parecer:**

Pendente

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPO GRANDE, 25 de Novembro de 2019

**Assinado por:**

**Fernando César de Carvalho Moraes**  
(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

## ANEXO B — Lista de informações CONSORT 2010



## Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
<b>Título e Resumo</b>			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	<u>01</u>
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	<u>07</u>
<b>Introdução</b>			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	<u>17</u>
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	<u>37</u>
<b>Métodos</b>			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	<u>38</u>
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	<u>39</u>
Participantes	4a	Critérios de elegibilidade para participantes	<u>39</u>
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	<u>38</u>
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	<u>40</u>
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	<u>36</u>
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	<u>-</u>
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	<u>51</u>
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	<u>-</u>
Randomização:			

Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	<u>40</u>
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	<u>40</u>
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipients numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	<u>40</u>
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	<u>40</u>
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	<u>40</u>
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	<u>-</u>
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	<u>50</u>
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	<u>50</u>
<b>Resultados</b>			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	<u>52</u>
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	<u>52</u>
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	<u>53</u>
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	<u>-</u>
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	<u>54</u>
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	<u>53</u>
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	<u>50</u>
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	<u>-</u>
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas,	<u>-</u>

		distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	77
<b>Discussão</b>			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	77
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	76
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	69
<b>Outras informações</b>			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	38
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	38
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	38

## APÊNDICE A — Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa. O(A) Sr(a) 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 o Sr(a) tiver. Este estudo está sendo conduzido pelos pesquisadores Leandro Steinhorst Goelzer (cardiologista)/Paulo de Tarso Guerrero Müller (pneumologista) e colaboradores (fisioterapeutas)/Hospital Universitário. A finalidade deste trabalho é saber se o uso de um medicamento já conhecido e amplamente utilizado chamado citrato de sildenafila é capaz de melhorar sua capacidade de exercício e reduzir sua falta de ar aos esforços (pedalar por mais tempo, por exemplo). Neste estudo serão convidados indivíduos fumantes ou ex-fumantes por mais de 10 anos, sem diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e indivíduos não fumantes saudáveis (grupo controle).

O requisito para participar deste estudo é não ser DPOC e não poderão participar as pessoas sem capacidade de realizar espirometria (exame do “sopro”), que tenham brônquios dilatados, doenças reumáticas, deformidades físicas que impeçam exercícios físicos ou outras condições que não atendam aos critérios dos pesquisadores.

O(A) Sr(a) será convidado(a) a participar deste estudo e a realizar cinco visitas. A duração máxima da pesquisa será de 18 meses. O primeiro dia será de coleta de dados simples, exame médico geral das suas condições de saúde e realização de uma espirometria (exame do “sopro”), ao qual muitos dos(as) Srs(as) já estão habituados(as) a fazer de rotina no nosso laboratório. Na segunda visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), o(a) Sr(a) fará uma tomografia computadorizada do tórax para análise das artérias dos pulmões, sem contraste endovenoso. Neste ponto, no caso do(a) Sr(a) ser fumante ou ex-fumante, se não houver alteração dos pequenos vasos pulmonares o(a) Sr(a) será excluído(a) do estudo, pois é necessário que haja esta alteração para responder ao tratamento com o medicamento a ser utilizado. Na terceira visita, o(a) Sr(a) fará um teste de exercício em bicicleta ergométrica com uma máscara (Teste de Exercício Cardiopulmonar). Progressivamente o médico aumentará a carga do aparelho, até o limite tolerado. O exercício poderá ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente o(a) Sr(a) deverá ir até o máximo que puder. Nas visitas quatro e cinco, com intervalo mínimo de uma semana entre ambas, após o(a) Sr(a) receber o medicamento ou placebo, o teste de exercício com máscara será feito com uma carga constante até o limite das suas possibilidades. Em cada uma das visitas o(a) Sr(a) será devidamente orientado(a) pelo pesquisador responsável, podendo esclarecer eventuais dúvidas que surgirem.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) participante

Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar

Telefone \_\_\_\_\_ Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço. 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 exame clínico e eletrocardiograma. 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). 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, transporte e remoção adequados e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o Hospital Universitário.

Os benefícios de participar deste estudo incluem a oportunidade de fazer um teste para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias e se seu pulmão reage bem ou mal ao esforço. Ainda, poderá conhecer seu desempenho de exercício na bicicleta ergométrica associado à máscara, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. O(A) Sr(a) será notificado(a) dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame. Haverá sigilo nos dados coletados do estudo e somente os pesquisadores poderão acessar seus resultados, sendo que seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Os dados serão guardados por cinco anos e, após, incinerados. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso às suas informações para verificar os registros do estudo. Se o(a) Sr(a) concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. O(A) Sr(a) será comunicado(a) do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa. O(A) Sr(a) será informado(a) periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do(a) participante

Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar

Telefone \_\_\_\_\_ Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Leandro Steinhorst Goelzer/Paulo de Tarso Guerrero Müller/médicos, telefones celular (067) 99983-9865 e/ou fixo (67) 3345-3149 e/ou acesse o e-mail: [lgoelzer@terra.com.br](mailto:lgoelzer@terra.com.br). Endereço profissional: Av. Sen. Filinto Müller, 355 - Vila Ipiranga, Campo Grande - MS, CEP: 79080-190. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos UFMS no telefone (067)3345-7187 e/ou acesse o e-mail: [cepconeppropp@ufms.br](mailto:cepconeppropp@ufms.br). Endereço: Cidade Universitária – Campo Grande, Caixa Postal 549, Campo Grande - MS, CEP: 79.070-110.

Sua participação no estudo é voluntária. O(A) Sr(a) pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. O (A) Sr(a) não perderá qualquer benefício ao qual tem direito, mesmo se for excluído por não alcançar alguma meta do estudo. Se o(a) Sr(a) desistir do estudo receberá orientação imediata e integral quanto ao uso de medicamentos e outros procedimentos suficientes ao tratamento de sua doença, além daqueles que o(a)Sr(a) já usa. O(A) Sr(a) não será proibido(a) de participar de novos estudos. O(A) Sr(a) poderá ser solicitado(a) a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas.

Consentimento Pós-Infomação

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre o que os pesquisadores querem fazer e porque precisam da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que essa pesquisa não terá nenhum custo ou remuneração/gratificação pela minha participação e que poderei sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) participante

Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar

Telefone \_\_\_\_\_ Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável

## APÊNDICE B — Formulário prático do estudo

<b>Protocolo de Pesquisa - 2019</b> Doença microvascular pulmonar	<b>Nome:</b> _____ <b>RG HU:</b> _____ <b>CNS:</b> _____ <b>Data:</b> / / <b>DN:</b> / / <b>Idade:</b> ____ anos <b>Raça:</b> _____ <b>Celular:</b> _____ <b>Fixo:</b> _____																																																																																																																																																																											
<b>Tabagismo</b> - Início: ____ anos Término: ____ anos Tipo: cigarro ( ) palha ( ) charuto ( ) cachimbo ( ) Quantidade: ____ /dia maços/ano: ____  <b>Escala mMRC:</b> grau ____ <b>CAT:</b> ____ pontos  <b>SF-36:</b> ____ pontos <b>Baecke:</b> ____ pontos  <b>Patologias:</b> _____ _____ <b>Medicamentos:</b> _____ _____  <b>Espirometria pré- e pós-broncodilatador</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">Data:</td> <td style="width: 40%;">Pré</td> <td style="width: 40%;">Pós</td> </tr> <tr> <td>VEF<sub>1</sub></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CVF</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VEF<sub>1</sub>/CVF</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <b>Teste de difusão do monóxido de carbono</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">Data:</td> <td style="width: 40%;">Valores</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>DL<sub>co</sub></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DL<sub>co</sub> Aj</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VA</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DL<sub>co</sub>/VA</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <b>Ecodopplercardiograma</b> ( ____ / ____ / ____ ) <b>TCAR do tórax</b> ( ____ / ____ / ____ ) <b>Hemoglobina:</b> ____ g/dL <b>Hematócrito:</b> ____ % <b>Creatinina:</b> ____ mg/dL <b>Glicose:</b> ____ mg/dL ( ____ / ____ / ____ )	Data:	Pré	Pós	VEF <sub>1</sub>			CVF			VEF <sub>1</sub> /CVF			Data:	Valores		DL <sub>co</sub>			DL <sub>co</sub> Aj			VA			DL <sub>co</sub> /VA			<b>Teste incremental máximo</b> ( ____ / ____ / ____ ) Incremento 16 W <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> <th>Carga</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>10º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>12º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>14º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>16º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Recup.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <b>Teste metabólico com sildenafila</b> ( ____ / ____ / ____ ) 75% carga máxima: ____ W Horário: ____ h ____ min <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Recup.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <b>Teste com sildenafila carga constante:</b> ____ W Horário: ____ h ____ min <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Carga	Repouso							2ª min							4º min							6º min							8º min							10º min							12º min							14º min							16º min							Recup.							Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Repouso						2ª min						4º min						6º min						8º min						Recup.						Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Repouso						2ª min						4º min						<b>Checklist:</b> TCLE ( ) Familiarização com o cicloergômetro ( ) Familiarização com a máscara ( ) Abstinência do tabaco: _____ Administração sildenafila: ____ h ____ min Administração placebo: ____ h ____ min  <b>Peso:</b> ____ kg <b>Altura:</b> ____ cm <b>IMC:</b> ____ kg/m <sup>2</sup>  <b>Temperatura:</b> ____ °C <b>Umidade:</b> ____ %  <b>Altura do banco do cicloergômetro:</b> ____
Data:	Pré	Pós																																																																																																																																																																										
VEF <sub>1</sub>																																																																																																																																																																												
CVF																																																																																																																																																																												
VEF <sub>1</sub> /CVF																																																																																																																																																																												
Data:	Valores																																																																																																																																																																											
DL <sub>co</sub>																																																																																																																																																																												
DL <sub>co</sub> Aj																																																																																																																																																																												
VA																																																																																																																																																																												
DL <sub>co</sub> /VA																																																																																																																																																																												
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Carga																																																																																																																																																																						
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												
6º min																																																																																																																																																																												
8º min																																																																																																																																																																												
10º min																																																																																																																																																																												
12º min																																																																																																																																																																												
14º min																																																																																																																																																																												
16º min																																																																																																																																																																												
Recup.																																																																																																																																																																												
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P																																																																																																																																																																							
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												
6º min																																																																																																																																																																												
8º min																																																																																																																																																																												
Recup.																																																																																																																																																																												
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P																																																																																																																																																																							
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Recup.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <b>Teste metabólico com placebo</b> ( ____ / ____ / ____ ) 75% carga máxima: ____ W Horário: ____ h ____ min <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Recup.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <b>Teste com placebo carga constante:</b> ____ W Horário: ____ h ____ min <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>PA</th> <th>FC</th> <th>SpO<sub>2</sub></th> <th>Borg R</th> <th>Borg P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Repouso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2ª min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4º min</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Repouso						2ª min						4º min						6º min						8º min						Recup.						Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Repouso						2ª min						4º min						6º min						8º min						Recup.						Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Repouso						2ª min						4º min						<b>Critérios para doença microvascular pulmonar em tabagistas sem DPOC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tabagista &gt; 10 anos e ≥ 20 maços/ano</li> <li>✓ mMRC ≥ 1, excluídas outras causas de dispneia</li> <li>✓ VEF<sub>1</sub>/CVF &gt; LIN (VEF<sub>1</sub>/CVF previsto – 8) <u>ou</u> VEF<sub>1</sub>/CVF &gt; 70% previsto (Critério GOLD), <u>ou</u> VEF<sub>1</sub>/CVF &lt; 70% mas com VEF<sub>1</sub> &gt; 80% previsto <u>ou</u> PRISm (VEF<sub>1</sub>/CVF &gt; 70% previsto e VEF<sub>1</sub> reduzido)</li> <li>✓ Volume Alveolar Acessível (VA) &gt; LLN (Pereira/Neder)</li> <li>✓ Coeficiente de difusão (K<sub>co</sub>) &lt; LLN (Pereira/Neder)</li> <li>✓ Enfisema pela TC &lt; 5%</li> <li>✓ <math>\dot{V}_E/\dot{V}CO_2</math> slope &gt; valor previsto (Sun <i>et al.</i>) Valor previsto: (34,38)+(0,082*idade)-(0,0723*alt cm)</li> </ul>																																																															
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P																																																																																																																																																																							
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												
6º min																																																																																																																																																																												
8º min																																																																																																																																																																												
Recup.																																																																																																																																																																												
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P																																																																																																																																																																							
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												
6º min																																																																																																																																																																												
8º min																																																																																																																																																																												
Recup.																																																																																																																																																																												
Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P																																																																																																																																																																							
Repouso																																																																																																																																																																												
2ª min																																																																																																																																																																												
4º min																																																																																																																																																																												

APÊNDICE C — Formulário para TECP incremental

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Horário: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Idade: \_\_\_ anos Celular: \_\_\_\_\_

Temperatura: \_\_\_ °C Umidade: \_\_\_ %

Altura do banco do cicloergômetro: \_\_\_\_\_

TESTE INCREMENTAL    CONTROLE ( )    FUMANTE ( )

Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P	Carga
Repouso						
Aquecimento						
1 min						
2 min						
3 min						
4 min						
6 min						
7 min						
8 min						
9 min						
10 min						
11 min						
12 min						
12 min						
14 min						
15 min						
16 min						
Rec. 1º min						
Rec. 2º min						
Rec. 4º min						
Rec. 6º min						

Pico: \_\_\_ min    PA pico: \_\_\_ mmHg    FC pico: \_\_\_ bpm    SpO<sub>2</sub> pico: \_\_\_ %

Borg R: \_\_\_    Borg P: \_\_\_    Carga pico: \_\_\_ W

## APÊNDICE D — Formulário para teste de endurance

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Temperatura: \_\_\_\_\_ °C Umidade: \_\_\_\_\_ %

Altura do banco do cicloergômetro: \_\_\_\_\_

1º TESTE METABÓLICO 75% carga máx: \_\_\_\_\_ W CONTROLE ( ) FUMANTE ( )

Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P
Repouso					
Aquecimento					
1 min					
2 min					
3 min					
4 min					
5 min					
6 min					
7 min					
8 min					
Rec. 1º min					
Rec. 2º min					
Rec. 4º min					
Rec. 6º min					

Menos que 3 min ou passou de 8 min? \_\_\_\_\_ Reagendar com nova carga de \_\_\_\_\_ %

2º TESTE CARGA CONSTANTE Horário: \_\_\_\_\_

Tempo	PA	FC	SpO <sub>2</sub>	Borg R	Borg P
Repouso					
1 min					
2 min					
3 min					
4 min					

## APÊNDICE E — Produção científica

- 1) I-EPAP device in moderate to very severe COPD with dynamic hyperinflation: effects on maximal exercise tolerance and physiological adjustments.
- 2) Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach.
- 3) Pulmonary Arterial Pressure Changes Under Dobutamine Stress Echocardiography in Non-Anemic Iron Deficient COPD Subjects.

## RESPIRATORY CARE

### I-EPAP device in moderate to very severe COPD with dynamic hyperinflation: effects on maximal exercise tolerance and physiological adjustments

Journal:	<i>Respiratory Care</i>
Manuscript ID	RC-10321.R2
Manuscript Type:	Short Report
Date Submitted by the Author:	29-Jul-2022
Complete List of Authors:	Goelzer, Leandro; UFMS, Ergometry Unit, Cardiology Division of University Hospital; Nascimento, Renata; UFMS, Coronary Unit, Cardiology Division of University Hospital Paulin, Fernanda; UFMS, Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Respiratory Division Müller, Paulo; UFMS, Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Respiratory Division
Categories:	Chronic obstructive pulmonary disease/COPD, Physiology, Exercise

Applied Physiology, Nutrition, and  
Metabolism



## Applied Physiology, Nutrition, and Metal

### “Comparable Ventilatory Inefficiency at Maximal and Submaximal Performance in COPD vs CHF subjects: An Innovative Approach”

Journal:	<i>Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism</i>
ManuscriptID	Draft
ManuscriptType:	Article
DateSubmittedbythe Author:	n/a
CompleteListofAuthors:	Orro, Gerson; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Goelzer, Leandro; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respirology AUGUSTO, TIAGO; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Barbosa, Gisele; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology Chiappa, Gaspar; 1 Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of Evangelical University of Goiás, Cardiology Van Iterson, Erick; Cleveland Clinic, Section of Preventive Cardiology and Rehabilitation, Cleveland Clinic, MN, USA MÜLLER, PAULO DE TARSO; Federal University of Mato Grosso do Sul, Respiriology
Keyword:	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronic heart failure, Ventilatoryefficiency, Exercise intolerance, Dyspnea, Cardiopulmonary exercisetesting
Is the invited manuscript forconsiderationinaSpeci al Issue?:	Not applicable (regular submission)

SCHOLARONE™  
Manuscripts



Open Access Full Text Article

SHORT REPORT

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

Ana Christina Wanderley Xavier<sup>1,2</sup>, Rodrigo Koch<sup>1</sup>, Leandro Steinhorst Goelzer<sup>1</sup>, Paulo T Muller

<sup>1</sup>Federal 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; <sup>2</sup>Echocardiography 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 ( $30 \pm 4$  vs  $23 \pm 5$  mL·m<sup>2</sup>), respectively (p-value=0.002). For the right side, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was similar between-groups ( $22 \pm 2$  vs  $20 \pm 4$ , p-value >0.05), at baseline. The sPAP (mmHg) changes were also not significantly different between groups (pre  $32 \pm 14$  vs peak  $48 \pm 14$  for NAID+ and pre  $29 \pm 7$  vs peak  $43 \pm 10$  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-replet subjects.

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

Received: 10 March 2022  
Accepted: 25 June 2022  
Published: 24 August 2022



International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022:171943-1949

1943

©2022 Wanderley Xavier et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution-NonCommercial (unported, v3.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing this work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).