

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Efeitos do sildenafil sobre a eficiência ventilatória, mecânica respiratória e dispneia durante o exercício em indivíduos com DPOC leve a moderada**

**RICARDO GASS**

Porto Alegre, 2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Efeitos do Sildenafil sobre a eficiência ventilatória, mecânica respiratória e dispneia durante o exercício em indivíduos com DPOC leve a moderada**

**RICARDO GASS**

**Orientador:** Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Pneumológicas, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022

## Ficha Catalográfica

### CIP - Catalogação na Publicação

Gass, Ricardo  
Efeitos do Sildenafil sobre a eficiência ventilatória, mecânica respiratória e dispneia durante o exercício em indivíduos com DPOC leve a moderada / Ricardo Gass. -- 2022.  
69 f.  
Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Dispneia. 3. Exercício. 4. Inibidores da Fosfodiesterase 5. I. Cortozi Berton, Danilo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

***“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”***

**Simone de Beauvoir**

## SUMARIO

LISTA ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
RESUMO DA TESE.....	10
ABSTRACT.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	12
1.2 FISIOPATOLOGIA DA DISPNEIA E LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO.....	13
1.3 ALTERAÇÕES DA VASCULATURA PULMONAR NA DPOC.....	15
1.4 SILDENAFIL.....	17
2 JUSTIFICATIVA.....	22
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	23
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	24
5 ARTIGO.....	30
6 CONCLUSÃO.....	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
8 ANEXOS.....	54
8.1 ESCALA MODIFICADA DE BORG.....	54
8.2 ÍNDICE DE DISPNEIA MODIFICADA DO MRC (mMRC).....	55
8.3 CARTA DE APROVAÇÃO CEP-HCPA.....	56
9 APÊNDICES.....	61
9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTES).....	61
9.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONTROLES).....	65
9.3 FICHA DE COLETAS DE DADOS.....	68
9.4 RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO.....	69

## LISTA ABREVIATURAS E SIMBOLOS

CI	Capacidade inspiratória
CI/CV%	Relação capacidade inspiratória e % do previsto da capacidade vital
CI/V <sub>T</sub>	Relação capacidade inspiratória e o volume corrente
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
D <sub>Lo</sub>	Capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EEV	<i>Excessive exercise ventilation</i>
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HP	Hipertensão pulmonar
INI	Impulso neural inspiratório
NO	Óxido nítrico
P(A-c)O <sub>2</sub>	Alveolar-capillary gradient
PcCO <sub>2</sub>	Capillary carbon-dioxide partial pressure
PcO <sub>2</sub>	Capillary oxygen partial pressure
ScO <sub>2</sub>	Capillary oxygen saturation
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>	Relação do volume corrente desperdiçada como espaço morto
$\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$	Relação ventilação/produção de gás carbônico
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Relação entre o volume expiratório forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada
VPIF/CPT	Relação volume pulmonar inspiratório final e a capacidade pulmonar total
VR	volume residual
VRI	Volume de reserva inspiratório
V <sub>T</sub>	Volume corrente

## LISTA DE TABELAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1: Classificação da obstrução ao fluxo de acordo com VEF<sub>1</sub> após broncodilatador em indivíduos com diagnóstico de DPOC.

### ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of subjects.

Table 2. Metabolic, Ventilatory, Cardiac, and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing

Table S1. Baseline characteristic of subjects with COPD comparing those that received sildenafil 50mg vs 100mg during the exercise testing experimental visit

Table S2. Metabolic, Ventilatory, Cardiac, and Sensory Responses to Cycling Symptom-Limited Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing comparing COPD subgroups in the experimental visit when they received placebo and controls.

## LISTA DE FIGURAS

### REFERENCIAL TEORICO

Figura 1: Aumento do “drive inspiratório” (avaliado por eletromiografia de diafragma, EMGdi) durante o exercício progressivo contrastando pacientes com DPOC leve e controles saudáveis.

Figura 2: Parâmetros de eficiência ventilatória (A), mecânica ventilatória (B) e percepção de dispneia (C) durante o exercício progressivo contrastando pacientes com DPOC leve e controles saudáveis.

Figura 3: Mensuração do  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  (a) e  $V_D/V_T$  (b) durante o exercício de carga constante após o tratamento com broncodilatador ou placebo.

Figura 4: Consumo de oxigênio no pico exercício (A), eficiência ventilatória (B) e percepção de dispneia (C) durante o exercício progressivo com o uso NO e placebo.

Figura 5: Efeito da inalação do NO na pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) em paciente com DPOC.

Figura 6: Efeito do sildenafil na pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) em repouso (*rest*) e durante o exercício (*exercise*). Círculo escuro corresponde ao sildenafil 20mg e círculo aberto ao sildenafil 40mg.

Figura 7: Imagem de tomografia computadorizada de um indivíduo com susceptibilidade a enfisema (SS-1) e de um indivíduo sem susceptibilidade a enfisema (NS-1) pré e pós o uso de sildenafil.

### ARTIGO

Figure 1: Ventilatory and breathing pattern responses during incremental exercise comparing patients with mild to moderate COPD versus controls. \* $p < 0.05$ ; † $p < 0.001$ .

Figure 2: Ventilatory mechanics responses during incremental exercise comparing patients with in mild to moderate COPD versus controls. Shaded areas in D represent the volumes typically associated with critical inspiratory constraints in chronic obstructive pulmonary disease.<sup>34</sup> \* $p < 0.05$ ; † $p < 0.001$ .



Figure 3: Ventilatory and breathing pattern responses during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 or 100mg) versus placebo.

Figure 4: Ventilatory mechanics responses during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 or 100mg) versus placebo. Shaded areas in D represent the volumes typically associated with critical inspiratory constraints in chronic obstructive pulmonary disease.<sup>34</sup>

Figure 5: Gas exchange parameters during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 or 100mg) versus placebo. Capillary oxygen partial pressure ( $P_{cO_2}$ ), capillary oxygen saturation ( $ScO_2$ ), alveolar-capillary gradient ( $P(A-c)O_2$ ), capillary carbon-dioxide partial pressure ( $P_{cCO_2}$ ). \* $p < 0.05$ .

Figure S1: Ventilatory and breathing pattern responses during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 versus 100mg). \* $p < 0.05$ . \* $p < 0.05$ .

Figure S2: Ventilatory mechanics responses during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 versus 100mg). Shaded areas in D represent the volumes typically associated with critical inspiratory constraints in chronic obstructive pulmonary disease.<sup>34</sup> \* $p < 0.05$

Figure S3: Gas exchange parameters during incremental exercise comparing COPD patients when they received sildenafil (50 versus 100mg). Capillary oxygen partial pressure ( $P_{cO_2}$ ), capillary oxygen saturation ( $ScO_2$ ), alveolar-capillary gradient ( $P(A-c)O_2$ ), capillary carbon-dioxide partial pressure ( $P_{cCO_2}$ ). \* $p < 0.05$ .

## RESUMO DA TESE

**Introdução:** Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve apresentam resposta ventilatória exagerada ao exercício, contribuindo para dispneia e intolerância ao exercício. Sabe-se que já nos estágios iniciais da doença (com somente mínimas alterações na espirometria) ocorrem inflamação e disfunção de vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e microvasculatura. Como resultado, anormalidades na troca gasosa e/ou metabólicas, além das alterações na mecânica ventilatória e na função muscular, podem aumentar a demanda ventilatória e contribuir para a dispneia ao esforço. O uso de óxido nítrico inalatório (potente vasodilatador) na DPOC leve durante o exercício produziu um aumento significativo no consumo de oxigênio no pico do exercício, redução na relação ventilação/produção de gás carbônico ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ) e da dispneia. O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do sildenafil (em diferentes doses 50 e 100mg) na demanda ventilatória e mecânica respiratória durante o exercício em pacientes com DPOC leve a moderada. **Métodos:** Estudo randomizado, duplo-cego, no qual foram selecionados pacientes com DPOC leve a moderada e que realizaram, com intervalo mínimo de 48h, dois Testes de Exercício Cardiopulmonar (TECP) incremental 1h após o uso de sildenafil (50 ou 100mg) ou placebo. Nos primeiros 15 pacientes incluídos foi usada dose de 50mg de sildenafil (n=15) após análise preliminar de segurança, foi dobrada a dose (100mg) nos demais 9 pacientes incluídos. Durante o TECP foram avaliadas a demanda ventilatória ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ), a mecânica ventilatória, a eficiência na troca gasosa (gases sanguíneos de sangue arterializado capilar e estimativa da proporção do volume corrente desperdiçada como espaço morto ( $V_D/V_T$ )) e dispneia (escala Borg). **Resultados:** Incluídos 24 pacientes com DPOC leve a moderada e 11 controles saudáveis. Os pacientes com DPOC apresentaram pior eficiência e mecânica ventilatória, troca gasosa e dispneia durante o exercício em comparação aos controles. A administração de sildenafil (independentemente da dose) não teve efeito sobre  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ,  $V_D/V_T$ , mecânica respiratória e dispneia. Os indivíduos que usaram sildenafil apresentaram menor pressão capilar de  $O_2$  em repouso ( $p < 0,001$ ), mas essa diferença não se manteve durante o exercício. **Conclusão:** O uso agudo de sildenafil (independente da dose) não melhorou a demanda ventilatória e a mecânica respiratória durante o exercício em pacientes com DPOC leve a moderada. Conseqüentemente, não houve melhora na tolerância e percepção de dispneia durante o exercício.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Dispneia, Exercício, Inibidores da Fosfodiesterase 5.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have an exaggerated ventilatory response to exercise, contributing to dyspnoea and exercise intolerance. It is known that already in the early stages of the disease (with only minimal changes in spirometry) inflammation and dysfunction of the peripheral airways, lung parenchyma and microvasculature occur. As a result, gas exchange and/or metabolic abnormalities, in addition to changes in ventilatory mechanics and muscle function, can increase ventilatory demand and contribute to dyspnoea on exertion. Use of inhaled nitric oxide (a potent vasodilator) in mild COPD during exercise produced a significant increase in oxygen consumption at peak exercise, a reduction in the ventilation/carbon dioxide production ratio ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ) and dyspnoea. Present study aims to evaluate the effects of sildenafil (at different doses of 50 and 100mg) on ventilatory demand and respiratory mechanics during exercise in patients with mild to moderate COPD.

**Methods:** Randomized, double-blind study, in which patients with mild to moderate COPD were selected and who underwent, with a minimum interval of 48 hours, two incremental Cardiopulmonary Exercise Tests (CPET) 1h after use of sildenafil (50 or 100mg) or placebo. In the first 15 patients included, a dose of 50mg of sildenafil was used (n=15) after a preliminary safety analysis, the dose was doubled (100mg) in the other 9 patients included. During CPET, ventilatory demand ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ), ventilatory mechanics, gas exchange efficiency (blood gases from capillary arterialized blood and estimation of the proportion of tidal volume wasted as dead space ( $V_D/V_T$ )) and dyspnoea (Borg scale). **Results:** 24 patients with mild to moderate COPD and 11 healthy controls were included. Patients with COPD had worse ventilatory efficiency and mechanics, gas exchange, and dyspnoea during exercise compared to controls. Sildenafil administration (regardless of dose) had no effect on  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ,  $V_D/V_T$ , respiratory mechanics and dyspnoea. Individuals who used sildenafil had lower capillary  $O_2$  pressure at rest ( $p<0.001$ ), but this difference was not maintained during exercise. **Conclusion:** Acute use of sildenafil (dose-independent) did not improve ventilatory demand and respiratory mechanics during exercise in patients with mild to moderate COPD. Consequently, there was no improvement in tolerance and perception of dyspnea during exercise.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Dyspnoea, Exercise, Phosphodiesterase Inhibitors 5.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo resultantes de alterações em vias aéreas e/ou anormalidades alveolares. A obstrução ao fluxo aéreo geralmente é progressiva e resultante de um processo inflamatório associado à inalação de partículas e gases nocivos.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico de DPOC é confirmado pela espirometria, conforme a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*<sup>1</sup> e se baseia na presença de obstrução ao fluxo aéreo expiratório demonstrado por uma relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada ( $VEF_1/CVF$ ) menor que 0,7 após o uso agudo de broncodilatador. A doença pode ser classificada em leve, moderado, grave e muito grave baseada na classificação espirométrica de severidade do  $VEF_1$  após broncodilatador (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação da obstrução ao fluxo de acordo com o  $VEF_1$  após broncodilatador em indivíduos com diagnóstico de DPOC.

GOLD I	Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ do predito
GOLD II	Moderado	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do predito
GOLD III	Grave	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do predito
GOLD IV	Muito grave	$VEF_1 < 30\%$ do predito

Abreviações: GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;  $VEF_1$  - Volume de ar expirado no primeiro segundo da CVF.

Apesar de apresentar espirometria evidenciando pouca limitação funcional, indivíduos nos estágios iniciais da DPOC apresentam maior mortalidade, maior número de internações e reduzida qualidade de vida em relação a indivíduos saudáveis e não tabagistas.<sup>3</sup> Muitos destes pacientes apresentam, também, dispneia ao esforço e diminuição na tolerância ao exercício. Apesar disso, esse subgrupo é menos estudado em comparação aos estágios com maior severidade espirométrica da doença, e não há evidência que suporte recomendações e/ou intervenções com alvo na redução da dispneia e aumento da tolerância ao exercício na DPOC leve,<sup>4</sup> além de os mecanismos destas manifestações não serem bem compreendidos nesta subpopulação.<sup>5</sup>

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DA DISPNEIA E LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO

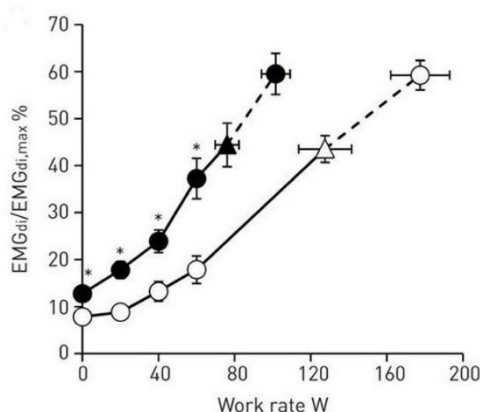
Indivíduos com DPOC normalmente apresentam uma capacidade limitada de realizar exercícios.<sup>6,7</sup> Comparados a indivíduos saudáveis, os pacientes com DPOC apresentam menor tolerância ao esforço e menores níveis de consumo de oxigênio de pico<sup>8,9,10</sup> com os níveis mais baixos observados em pacientes com DPOC mais grave.<sup>11</sup> Esses geralmente apresentam dispneia durante a atividade física; no entanto, o motivo da interrupção do exercício não é uniforme entre os pacientes.<sup>12</sup> A maioria interrompe o exercício por causa da dispneia, porém outros tantos são limitados pela fadiga da perna ou uma combinação de dispneia e fadiga da perna. No entanto, pacientes com DPOC também apresentam anormalidades do músculo esquelético, o que pode contribuir para a intolerância ao exercício.<sup>13</sup> Embora a proporção exata varie entre os estudos, a fadiga nas pernas foi relatada como o principal sintoma limitante do exercício durante o ciclismo em aproximadamente um terço dos pacientes com DPOC.<sup>14,15</sup>

Além da limitação ventilatória e da mecânica alterada, a disfunção muscular periférica também parece desempenhar um papel importante na limitação do exercício nesses indivíduos.<sup>14,16</sup> As anormalidades do músculo esquelético que ocorrem na DPOC resultam tanto do descondicionamento secundária à diminuição dos níveis de atividade, e da inflamação sistêmica.<sup>17</sup> Essas anormalidades são caracterizadas por uma redução na proporção de fibras resistentes à fadiga do tipo I,<sup>18</sup> maior proporção de fibras tipo II menos eficientes, redução da área transversal das fibras do tipo I, ou seja, atrofia muscular<sup>19</sup> e uma atividade enzimática oxidativa reduzida.<sup>20</sup>

Sabe-se, atualmente, que já nos estágios iniciais da doença ocorrem inflamação e disfunção de vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e microvasculatura, mesmo naqueles indivíduos com mínimas alterações na espirometria.<sup>21</sup> Como resultado, anormalidades na troca gasosa e/ou metabólicas, além das alterações na mecânica ventilatória e na função muscular, podem aumentar a demanda ventilatória e contribuir para a dispneia ao esforço.<sup>22</sup>

Acredita-se que a dispneia é resultado do desequilíbrio entre o impulso neural inspiratório (INI) e a capacidade de resposta do sistema respiratório.<sup>23</sup> Esse desequilíbrio é denominado de desequilíbrio da demanda-capacidade, dissociação aferente-eferente, dissociação neuromecânica ou neuromuscular. Esta teoria é apoiada por estudos que demonstram uma forte associação entre o aumento da intensidade da dispneia durante o exercício, simultaneamente, com o aumento das variáveis fisiológicas (INI, ventilação e esforço muscular) que são o resultado do desequilíbrio entre demanda e capacidade do sistema respiratório.<sup>24,25</sup>

Estudos recentes mostraram que a dispneia durante o exercício está associada a um aumento desproporcional de INI na DPOC leve em comparação com controles saudáveis (Figura 1).<sup>3</sup> O INI anormalmente alto na DPOC leve é atribuído principalmente a: (1) redução da eficiência ventilatória durante o exercício e/ou (2) limitação do fluxo expiratório progressivo e mecânica respiratória dinâmica anormal.<sup>5,21,22</sup>



**Figura 1:** Aumento do INI (avaliado por eletromiografia de diafragma, EMGdi) durante o exercício progressivo contrastando pacientes com DPOC leve (círculo fechado) e controles saudáveis (círculo aberto). Adaptado Guenette et al.<sup>3</sup>

A sensação de esforço/trabalho respiratório não aumenta substancialmente em indivíduos saudáveis. A maioria dos indivíduos não treinados relata apenas desconforto respiratório leve a moderado até o exercício quase máximo.<sup>26</sup> Além dos ajustes mecânicos pulmonares (das vias aéreas intratorácicas e extratorácicas, no qual o volume pulmonar expiratório final ultrapasse o volume de reserva expiratório, permitindo que o volume corrente ( $V_T$ ) seja posicionado na porção mais complacente da relação pressão-volume do sistema respiratório)<sup>27</sup>. Isso permite um acoplamento harmonioso da pressão INI dos centros de controle respiratório bulbo-pontino e cortical para o esforço inspiratório e expansão do  $V_T$ , atenuando o desconforto respiratório. Como o  $V_T$  aumenta sem impedimentos, há pequenas mudanças nas tensões dos gases sanguíneos arteriais e diminuição do espaço morto fisiológico. Esse comportamento é diferente nas doenças cardiopulmonares nas quais existem desordens entre o aumento da INI e a redução da capacidade do sistema respiratório de responder adequadamente quando o  $V_T$  se posiciona próximo à capacidade pulmonar total (CPT).<sup>28</sup>

A dispneia, é uma característica presente em pacientes com doenças vasculares, cardiovasculares ou pulmonares, podendo ser quantificada através das trocas gasosas e/ou pela eficiência ventilatória.<sup>29</sup> Uma eficiência ventilatória prejudicada está relacionada a heterogeneidades ventilação-perfusão em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva<sup>30,31</sup> e hipertensão pulmonar (HP).<sup>32,33</sup> Estudos anteriores mostraram

que o tabagismo prejudica a eficiência ventilatória dependendo da extensão da exposição ao cigarro, o que possivelmente está relacionado à disfunção precoce das vias aéreas ou, alternativamente, à vasculopatia pulmonar.<sup>34</sup>

### 1.3 ALTERAÇÕES DA VASCULATURA PULMONAR NA DPOC

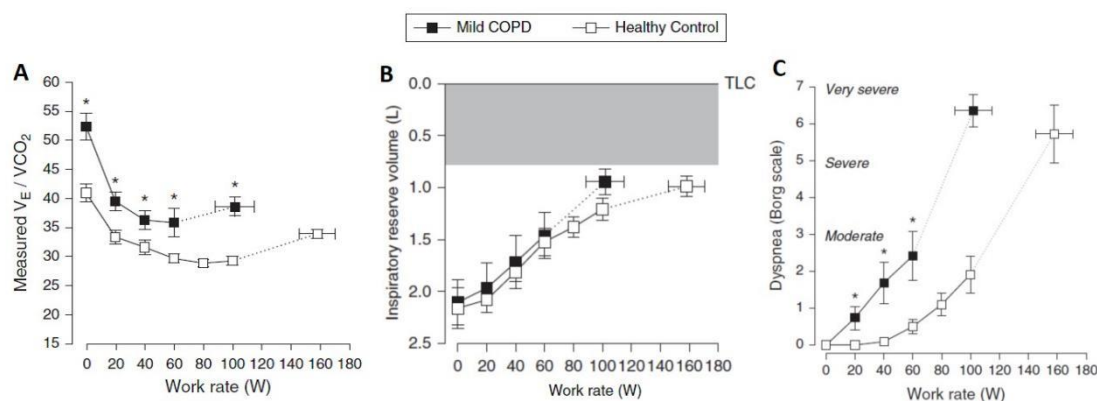
Apesar de grande parte das alterações ocorrerem nas vias aéreas, alterações nos vasos pulmonares também representam um componente importante da doença e seus sintomas estão presentes nos diversos estágios da DPOC. Na fase inicial da doença, as alterações vasculares consistem principalmente no espessamento da parede do vaso, resultando em uma diminuição do lúmen arterial, o que pode resultar no remodelamento dos vasos pulmonares.<sup>35</sup> Esse processo pode elevar a resistência vascular por redução do lúmen do vaso. Nos pacientes com DPOC, o remodelamento de vasos pulmonares ocorre em artérias pequenas e pré-capilares, podendo ser identificada em diferentes estágios da doença.<sup>2</sup>

O remodelamento de artérias pulmonares não é restrito a indivíduos com DPOC, podendo ser encontrada, também, em indivíduos fumantes com função pulmonar normal.<sup>2</sup> Alguns autores acreditam que o tabaco é um dos principais fatores que desencadeia as alterações vasculares nos estágios iniciais da DPOC através de um efeito direto sobre células endoteliais, mesmo que a exposição à fumaça do cigarro seja insuficiente para produzir HP.<sup>4,35,36</sup> Indivíduos tabagistas com obstrução ao fluxo aéreo apresentam remodelamento nos vasos pulmonares, dano endotelial, reduzida expressão de fatores vasodilatadores e infiltrado de células inflamatórias,<sup>28</sup> o que é similar ao encontrado em indivíduos com DPOC leve, mas claramente diferente do encontrado em indivíduos não tabagistas.<sup>36</sup>

As alterações estruturais e funcionais nos vasos pulmonares em pacientes com doença leve a moderada podem não causar HP em repouso, mas podem induzir elevação da pressão arterial pulmonar durante o exercício e, eventualmente, pode contribuir para limitar o exercício.<sup>2,37</sup> Estudos prévios avaliaram a função da microvasculatura pulmonar a fim de identificar os possíveis mecanismos da dispnéia ao esforço na DPOC leve. Foi observado que esses indivíduos podem apresentar excesso ventilatório durante o exercício (EEV, *excessive exercise ventilation*) e alterações na relação ventilação/perfusão.<sup>21,38</sup> O EEV pode ser quantificado pela inclinação da relação ventilação/produção de gás carbônico ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ) durante o exercício,<sup>39</sup> que pode estar elevado em resposta a troca gasosa ineficiente (elevada relação espaço morto/volume corrente),<sup>40</sup> e pode ser observada elevada mesmo em indivíduos com DPOC leve.<sup>4,38,41</sup> Outro achado que corrobora a alteração vascular pulmonar da DPOC é a redução da

capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ),<sup>22</sup> que é um importante marcador da difusão gasosa alvéolo-arterial, confirmando que estes pacientes possuem perda de superfície alveolar e/ou capilar. Em outro estudo, 35% dos pacientes com DPOC leve apresentaram  $D_{LCO}$  reduzida.<sup>21</sup>

Naqueles indivíduos com  $VEF_1$  relativamente preservado, as alterações na relação ventilação/perfusão parecem ser resultante da inflamação do parênquima pulmonar e de sua vasculatura. Um aumento nos valores de  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  refletem a incapacidade de reduzir o espaço morto fisiológico durante o exercício com o aumento da ventilação e/ou pelo aumento do estímulo (“drive”) ventilatório.<sup>4,5,22,41,42</sup> Essa ineficiência ventilatória pode aumentar a demanda ventilatória para uma determinada carga de trabalho e, conseqüentemente, a sensação de dispnéia (Figura 2).<sup>41</sup>



**Figura 2:** Parâmetros de eficiência ventilatória (A), mecânica ventilatória (B) e percepção de dispnéia (C) durante o exercício progressivo contrastando pacientes com DPOC leve e controles saudáveis. Adaptado Elbehairy et al.<sup>21</sup>

O(s) motivo(s) para o aumento do espaço morto e da demanda ventilatória durante o exercício na DPOC leve não estão claros no momento, embora as anormalidades microvasculares pulmonares e a hipoperfusão capilar sejam mecanismos potenciais. Pacientes com DPOC leve apresentam redução do fluxo sanguíneo microvascular pulmonar em regiões pulmonares não enfisematosas, sugerindo que a baixa perfusão pulmonar em um leito capilar intacto é secundária à disfunção microvascular pulmonar.<sup>43</sup>

Conforme estudo de Tedjasaputra et al.,<sup>44</sup> demonstraram uma redução do volume sanguíneo capilar pulmonar ao exercício em pacientes com DPOC leve, que foi associada ao aumento da  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  durante o exercício.

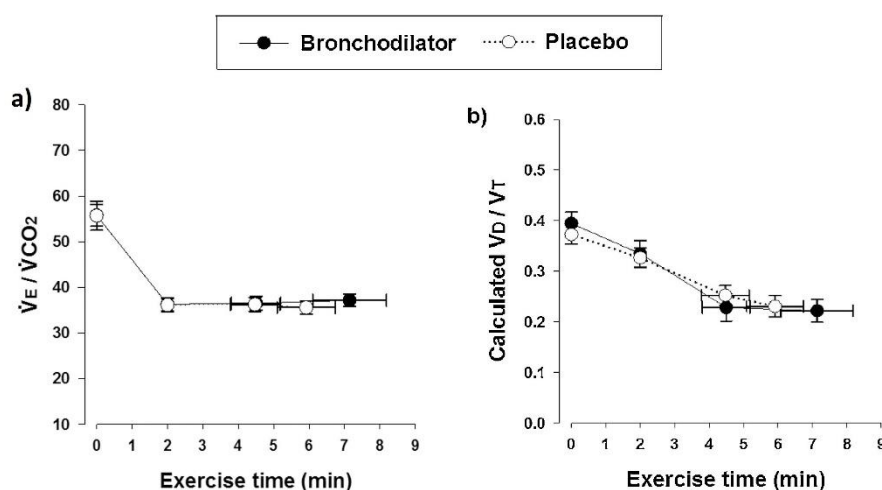
O tratamento com broncodilatador é a primeira etapa no manejo da dispnéia nesses pacientes<sup>45</sup> pois os broncodilatadores promovem uma redução do INI para uma determinada ventilação ( $V_E$ ) e melhoram a dispnéia associada.<sup>46</sup> Conforme Marvin et



al.<sup>47</sup>, o uso de broncodilatadores orais tiveram pequenos efeitos no fluxo de ar e efeitos insignificantes nas trocas gasosas durante o repouso e o exercício.

Um estudo com pacientes com DPOC leve sintomáticos mostrou que os broncodilatadores de curta ação melhoraram o VEF<sub>1</sub>, reduziram o volume residual, a resistência das vias aéreas em repouso, a hiperinsuflação dinâmica (HD) e o trabalho respiratório durante o exercício em comparação com o placebo. No entanto, não houve melhora na resistência ao exercício ou dispnéia aos esforços, exceto em V<sub>E</sub> alto.<sup>48</sup> Outro estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado examinou o efeito do broncodilatador de longa ação (tiotrópio) em pacientes com DPOC leve e mostrou um efeito positivo na HD mas sem melhora na resistência ao exercício ou dispnéia aos esforços.<sup>49</sup> Esses efeitos inexpressivos dos broncodilatadores podem ser explicados pelo fato de que a CI em repouso é preservada na maioria dos indivíduos.<sup>50</sup>

É importante ressaltar que pesquisas anteriores demonstraram que os broncodilatadores – principal medicamento do manejo da DPOC que reduzem com sucesso a hiperinsuflação pulmonar – não têm efeito no espaço morto e  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  na DPOC leve a moderada (Figura 3).<sup>50</sup>



**Figura 3:** Mensuração do  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  (a) e  $V_D/V_T$  (b) durante o exercício de carga constante após o tratamento com broncodilatador ou placebo. Adaptado Elbehairy et al.<sup>50</sup>

#### 1.4 SILDENAFIL

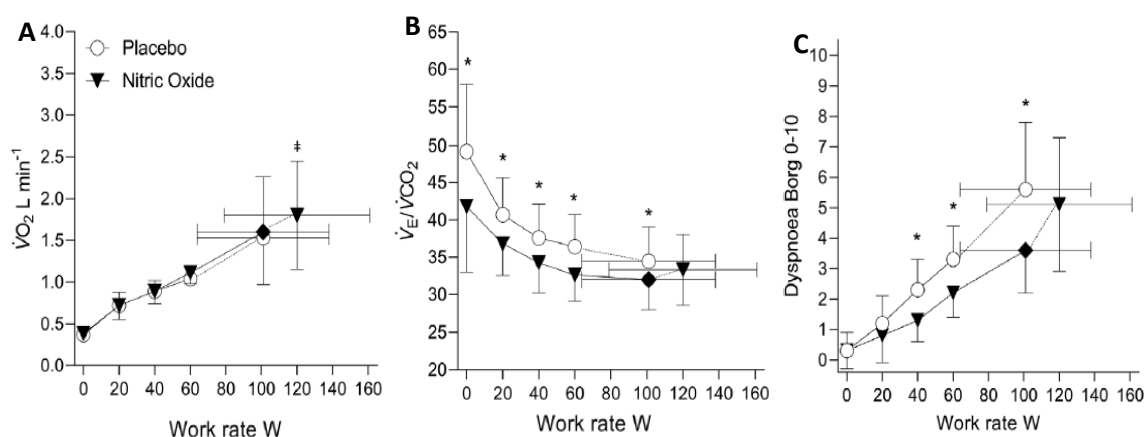
Devido a capacidade de exercício reduzida e menor atividade geral, esses pacientes com DPOC correm maior risco de comorbidades relacionadas à obesidade, diabetes, disfunção cardiovascular e acidente vascular cerebral, levando a maior mortalidade. Estratégias terapêuticas que visam a intervenção precoce para evitar o ciclo vicioso de troca gasosa ineficaz e redução da capacidade de exercício em pacientes com DPOC leve são provavelmente muito benéficas.<sup>51</sup>

O sildenafil foi estudado em modelos animais com HP e mostrou-se vasodilatador pulmonar seletivo sem efeitos na pressão arterial sistêmica, potencializando os efeitos do óxido nítrico (NO) inalatório quando administrado via oral ou endovenoso. É um potente inibidor da enzima 5-fosfodiesterase que é responsável pela conversão do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) em guanosina monofosfato. Com a inibição dessa enzima, ocorre aumento da concentração de GMPc nos pulmões, com conseqüente relaxamento do músculo liso da parede vascular. Os efeitos do sildenafil na vasculatura pulmonar independem da etiologia da HP que pode variar de acordo com a faixa etária.<sup>52</sup>

O sildenafil, quando administrado por via oral, é absorvido e metabolizado com uma concentração plasmática máxima alcançada em 1 hora e uma meia-vida terminal de 3 a 6 horas. Sua biodisponibilidade oral absoluta é de cerca de 40%. O sildenafil é eliminado quase exclusivamente pelo metabolismo hepático.<sup>53</sup>

Drogas que modulam o desequilíbrio de mediadores vasoativos derivados do endotélio fazem parte da estratégia atual para o tratamento de HP.<sup>54,55</sup> Em pacientes com HP, o sildenafil reduziu a resistência vascular pulmonar, aumentou a tolerância ao exercício e apresentou efeitos benéficos de sobrevida.<sup>46,47</sup> Considerando as alterações vasculares citadas acima e o fato de que a síntese endógena e disponibilidade de NO são prejudicadas na DPOC é concebível que o sildenafil possa ter benefício clínico em pacientes com a doença.<sup>58</sup>

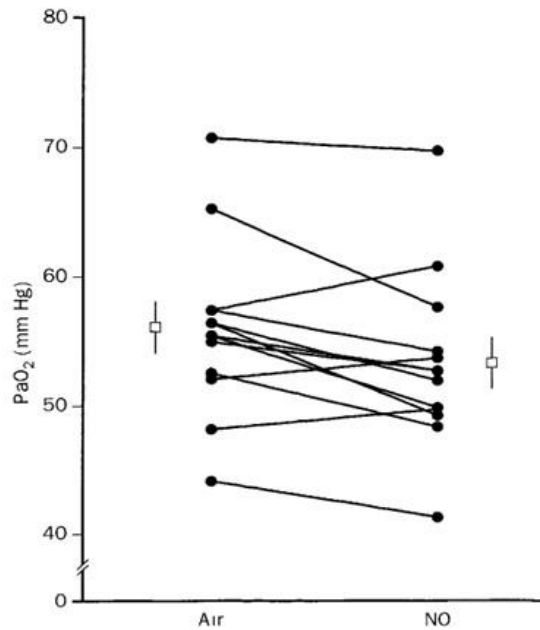
Em um estudo que utilizou NO em pacientes com DPOC leve durante o exercício tiveram um aumento significativo no consumo de oxigênio no pico do exercício ( $p < 0,001$ ), redução do  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  ( $p = 0,002$ ) e da dispnéia – através da escala Borg ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o placebo (Figura 4).<sup>59</sup>



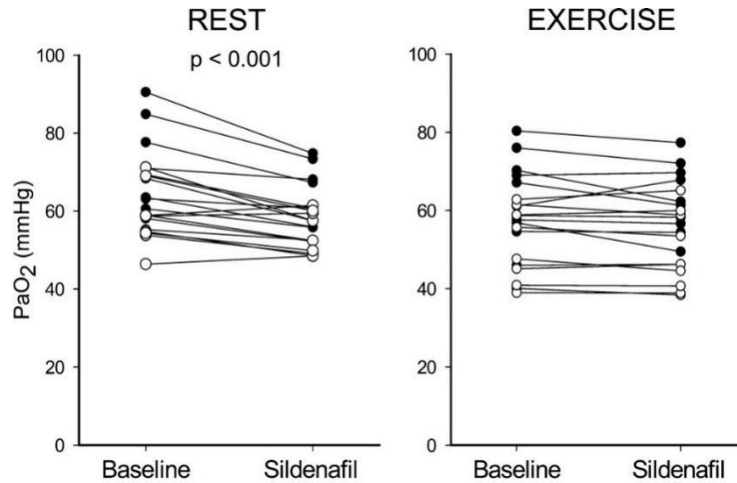
**Figura 4:** Consumo de oxigênio no pico exercício (A), eficiência ventilatória (B) e percepção de dispnéia (C) durante o exercício progressivo com o uso NO e placebo. Adaptada Philips et al.<sup>59</sup>

O sildenafil foi proposto como uma droga que pode reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a função ventricular direita na DPOC. A redução dessa resistência ocorre pelo aumento dos níveis intracelulares do segundo mensageiro GMP cíclico de NO, que causa a abertura dos canais de íon potássio sensíveis ao cálcio. Isso causa uma redução nos níveis de íon cálcio intracelular, o que leva à vasodilatação. O sildenafil também pode aumentar a perfusão coronariana, o que pode ser importante no ventrículo direito hipertrofiado, melhorando assim a função cardíaca.<sup>60</sup>

Uma importante limitação ao uso de agentes vasodilatadores na DPOC é o risco de prejuízo na troca gasosa devido à inibição da vasoconstrição hipóxica (Figura 5).<sup>61</sup> De fato, embora o sildenafil tenha melhorado a hemodinâmica pulmonar em repouso e durante o exercício em pacientes com DPOC associado à HP num estágio mais avançado da doença (VEF<sub>1</sub> médio 35±11% do previsto), o efeito foi acompanhado da inibição da vasoconstrição hipóxica, prejudicando a oxigenação arterial (Figura 6).<sup>62</sup>



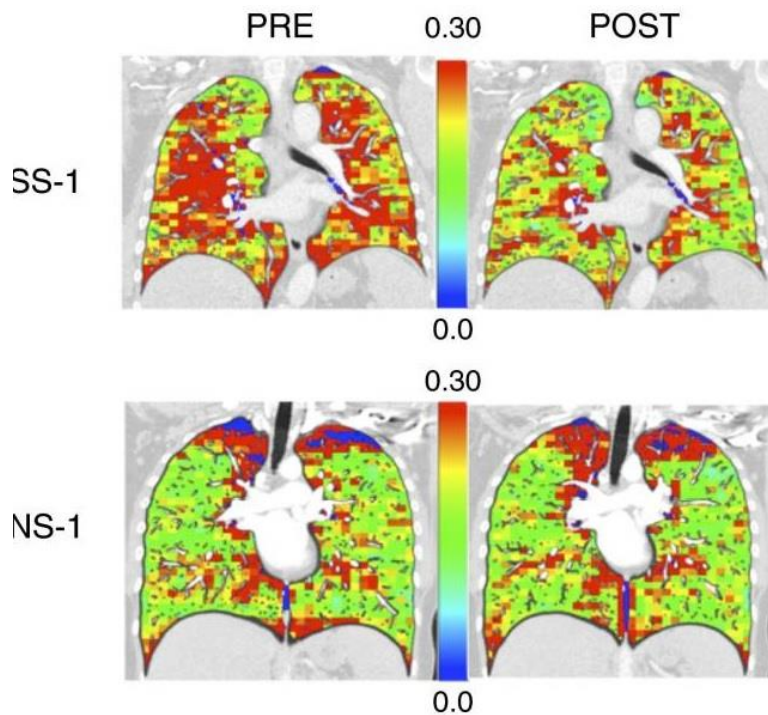
**Figura 5:** Efeito da inalação do NO na pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) em paciente com DPOC. Adaptada Barberà et al.<sup>52</sup>



**Figura 6:** pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) em repouso (*rest*) e durante o exercício (*exercise*). Círculo escuro corresponde ao sildenafil 20mg e círculo aberto ao sildenafil 40mg. Adaptada Blanco et. al.<sup>62</sup>

Embora esse resultado tenha sido interpretado como negativo, é possível que esta restauração do fluxo em zonas mais ventiladas, se tolerada, poderia apresentar benefícios em longo prazo, incluindo uma melhora nos mecanismos de restauração das lesões na vasculatura.<sup>63</sup>

Em um estudo que utilizou sildenafil em tabagistas, aqueles com susceptibilidade a apresentar enfisema (definido pela presença de sinais de enfisema centroacinar, nódulos em vidro fosco ou opacidades em vidro fosco na tomografia) tiveram uma diminuição na heterogeneidade da distribuição do volume sanguíneo pulmonar, o que não foi acompanhado por um aumento no volume sanguíneo médio, sugerindo uma restauração do fluxo sanguíneo para as áreas afetadas pela lesão vascular associado ao tabagismo. Nesses indivíduos, o sildenafil melhorou a perfusão sanguínea pulmonar sem prejudicar a oxigenação medida por oxímetro de pulso (Figura 7).<sup>63</sup>



**Figura 7:** Imagem de tomografia computadorizada de um indivíduo com susceptibilidade a enfisema (SS-1) e de um indivíduo sem susceptibilidade a enfisema (NS-1) pré e pós o uso de sildenafil. Áreas em vermelho (menor relação ventilação/perfusão) e áreas em verde (maior relação ventilação/perfusão). Estabelecido um coeficiente de variação entre 0.0 e 0.30. Adaptada Iyer et al.<sup>63</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

Hipotetizamos que o efeito vasodilatador do sildenafil sobre a microvasculatura pulmonar possa melhorar a eficiência ventilatória durante o exercício em indivíduos com DPOC leve-moderada, retardando as consequências do EEV na mecânica respiratória prejudicada, resultando na redução da sensação de dispneia com possível aumento da tolerância ao exercício. Consideremos que diferente de pacientes em estágio mais avançado da doença que apresentaram efeito deletério da vasodilatação pulmonar sobre a oxigenação provavelmente secundária a liberação do reflexo de vasoconstrição hipóxica,<sup>61,64</sup> indivíduos nos estágios mais precoces da doença apresentam menor intensidade de hipoxemia<sup>42</sup> e, conseqüentemente, são menos propensos a esse potencial prejuízo induzido pelo sildenafil.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos do sildenafil sobre a demanda ventilatória e mecânica respiratória durante exercício em portadores de DPOC leve a moderado e a possível repercussão em termos de dispneia e tolerância ao exercício.

#### 3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar os efeitos do uso agudo de diferentes doses (50 e 100mg) de sildenafil sobre:

- a) Diferentes métricas de avaliação do EEV: inclinação da relação  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  e o seu intercepto no eixo da ventilação,  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2NADIR}$  e  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  no pico do exercício;
- b) Eficiência das trocas gasosas pulmonares por meio da análise dos gases sanguíneos de sangue arterializado capilar e da estimativa  $V_D/V_T$ ;
- c) Volumes pulmonares operantes e métricas de mecânica respiratória durante o exercício: CI,  $CI/V_T$ , volume de reserva inspiratória, volume pulmonar inspiratório final (VPIF)/CPT;
- c) Dispneia, tolerância e carga de pico de exercício.

Fazer as mesmas comparações acima mencionadas entre pacientes com DPOC leve-moderada em uso de placebo versus indivíduos controles saudáveis.

#### 4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- 1 GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2022 Report. GOLD Executive Summary. Disponível em: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>
- 2 Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *CHEST*. 2008;134:808-14.
- 3 Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:1177–87.
- 4 Elbehairy AF, Faisal A, Guenette JA, Jensen D, Webb KA, Ahmed R, et al. Resting Physiological Correlates of Reduced Exercise Capacity in Smokers with Mild Airway Obstruction. *COPD*. 2017;14(3):267-75.
- 5 Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornputtisathaporn N, Cortés-Télles A, et al. Does the Respiratory System Limit Exercise in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1315–23.
- 6 Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1994;15(2):305-26.
- 7 O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):109-15.
- 8 Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123(5):1416-24.
- 9 Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):881-5.
- 10 Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Moreno A, Barberá JA, Nadal J, de Jover L, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1726-34.
- 11 Carter R, Holiday DB, Stocks J, Tjep B. Peak physiologic responses to arm and leg ergometry in male and female patients with airflow obstruction. *Chest*. 2003;124(2):511-8.



- 12 Pepin V, Saey D, Laviolette L, Maltais F. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. *COPD*. 2007;4(3):195-204.
- 13 Laveneziana P, Wadell K, Webb K, O'Donnell DE. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Resp Med Rev* 2008;4:258-69.
- 14 Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Oct;146(4):935-40.
- 15 Pepin V, Saey D, Whittom F, LeBlanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1517-22.
- 16 Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1033-47.
- 17 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996;51(8):819-24
- 18 Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(10):1467-74
- 19 Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):629-34
- 20 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):976-80.
- 21 Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al; on behalf of the Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1384–94.
- 22 Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of Dyspnea during Cycle Exercise in Symptomatic Patients with GOLD Stage I Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:622–9.

- 23 Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, Vincent SG, Milne KM, James MD, et al. Low Resting diffusion capacity, dyspnea and exercise intolerance in COPD. *J Appl Physiol*. 2019;127:1107–16.
- 24 Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:289–97.
- 25 Bradley TD, Chartrand DA, Fitting JW, Killian KJ, Grassino A. The relation of inspiratory effort sensation to fatiguing patterns of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:1119–24.
- 26 Neder JA, Berton DC, Nery LE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J* 2020;56(4):2000191
- 27 Dempsey JA, Vidruk EH, Mastenbrook SM. Pulmonary control systems in exercise. *Fed Proc* 1980;39(5):1498–1505.
- 28 O'Donnell DE, Milne KM, James MD, Torres JP de, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020;37(1):41–60.
- 29 Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M: Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007, 115(18):2410-2417
- 30 Guazzi M, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R: The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008, 129(1):86-92.,
- 31 Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Glaser S: Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000, 101(24):2803-2809
- 32 Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R: Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002, 106(3):319-324.
- 33 Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ: Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008, 40(10):1725-1732.
- 34 Glaser S, Koch B, Ittermann T, Schaper C, Dorr M, Felix SB, Volzke H, Ewert R, Hansen JE: Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, 17(4):469-476

- 35 Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:632-8.
- 36 Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component. *Respirology*. 2016;21:984-94.
- 37 Hogg JC, Timens W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009;4:435–59.
- 38 Casaburi R, Rennard SI. Exercise Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The O'Donnell Threshold. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):873-5.
- 39 Myers J, Arena R, Oliveira RB, et al. The lowest VE/VCO<sub>2</sub> ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(9):756-62.
- 40 Sue DY. Excess ventilation during exercise and prognosis in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1302-10.
- 41 Elbehairy AF, Parraga G, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE; on behalf of Canadian Respiratory Research Network (CRRN). Mild chronic obstructive pulmonary disease: why spirometry is not sufficient! *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):549-63.
- 42 Neder JA, Berton DC, Müller PT, Elbehairy AF, Rocha AR, Palange P, et al. on behalf of the Canadian Respiratory Research Network. Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(1):S22–S29.
- 43 Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JH, Bluemke DA, Carr J, et al. Pulmonary microvascular blood flow in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2015;192(5):570–80.
- 44 Tedjasaputra V, van Diepen S, Phillips DB, Wong EYL, Bhutani M, Michaelchuk WW, et al. Pulmonary capillary blood volume response to exercise is diminished in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*. 2018.145, 57–65.
- 45 O'Donnell, D.E., Webb, K.A., Harle, I., Neder, J.A. Pharmacological management of breathlessness in COPD: recent advances and hopes for the future. *Expert Rev. Respir. Med*. 2016;10(7):823–34.
- 46 Qin YY, Li RF, Wu GF, Zhu Z, Liu J, Zhou CZ, et al. Effect of tiotropium on neural respiratory drive during exercise in severe COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2015;30:51–6.

- 47 Marvin PM, Baker BJ, Dutt AK, Murphy ML, Bone RC. Physiologic effects of oral bronchodilators during rest and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1983;84(6):684–9.
- 48 O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009;64:216–23.
- 49 O'Donnell DE, Maltais F, Porszasz J, Webb KA, Albers FC, Deng Q, et al. The continuum of physiological impairment during treadmill walking in patients with mild-to-moderate COPD: patient characterization phase of a randomized clinical trial. *PLoS One*. (2014) 9:e96574.
- 50 Elbehairy AF, Webb KA, Laveneziana P, Dornik NJ, Neder JA, O'Donnell DE & Canadian Respiratory Research Network. Acute bronchodilator therapy does not reduce wasted ventilation during exercise in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018. 252–253, 64–71.
- 51 Sieck DC, Sieck GC. Improving gas exchange and exercise tolerance in mild COPD patients. *J Physiol*. 2021 Apr;599(7):1943-4
- 52 Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):239.
- 53 Graziano S, Montana A, Zaami S, Rotolo MC, Minutillo A, Busardo FP, Marinelli E. Sildenafil-associated hepatotoxicity: a review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21 (1 Suppl): 17-22).
- 54 Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, et al. Task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
- 55 Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–1436.
- 56 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
- 57 Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.

- 58 Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:709–13.
- 59 Phillips DB, Brotto AR, Ross BA, Bryan TL, Wong EYL, Meah VL, et al. Inhaled nitric oxide improves ventilatory efficiency and exercise capacity in patients with mild COPD: A randomized-control cross-over trial. *J Physiol.* 2021;599(5):1665-83.
- 60 Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622–6.
- 61 Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436–40.
- 62 Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin, R, et al. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(3):270-8.
- 63 Iyer KS, Newell JD, Jin D, Fuld MK, Saha PK, Hansdottir S, et al. Quantitative dual-energy computed tomography supports a vascular etiology of smoking induced inflammatory lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):652-61.
- 64 Rietema H, Holverda S, Boggard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31(4):759-64.

## 6 CONCLUSÃO

O uso do sildenafil em doses crescentes de 50 e 100 mg (e mesmo avaliando as duas doses conjuntamente) em relação ao placebo administradas de forma oral aguda em pacientes com DPOC leve-moderada:

a) Não reduziu o excesso ventilatório durante o exercício seja por qual métrica avaliada: inclinação  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2nadir}$  ou  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2intercepto}$ ;

b) Apesar de o sildenafil ter causado uma piora da pressão capilar de  $O_2$  no repouso em relação ao placebo, essa diferença não permaneceu durante o exercício. A relação  $V_D/V_T$  foi similar entre os tratamentos.

c) Da mesma forma, a mecânica ventilatória avaliada durante o exercício permaneceu inalterada;

d) Conseqüentemente, a dispneia não foi amenizada bem como não houve diferença na carga de pico de exercício.

Em relação aos controles saudáveis, os pacientes com DPOC leve a moderada apresentaram maior resposta ventilatória quantitativa, pior mecânica respiratória, alteração da eficiência das trocas gasosas e, conseqüente, maior dispneia e pior tolerância ao exercício, corroborando resultados prévios da literatura.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estágios iniciais da DPOC ocorrem inflamação e disfunção de vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e microvasculaturas. Essa condição impacta na troca gasosa e/ou metabólicas, além das alterações na mecânica ventilatória e na função muscular, podendo aumentar a demanda ventilatória e contribuir para a dispneia ao exercício.

O sildenafil - vasodilatador pulmonar seletivo e que pode reduzir a resistência vascular pulmonar –administrado de forma oral antes do TECP não resultou em melhora na demanda ventilatória e a mecânica respiratória em portadores de DPOC leve a moderado.

Apesar do estudo que utilizou NO inalado antes do TECP ter demonstrado resultados positivos (aumento da capacidade de exercício e diminuição da dispneia), essa alternativa ainda é uma barreira a ser transposta, visto que o alto custo para aquisição e logística inviabilizam o seu uso diariamente por parte dos pacientes.

São necessários mais estudos com objetivo de verificar se um tratamento com vasodilatador oral a médio-longo prazo seria capaz de melhorar mecânica ventilatória, a tolerância ao exercício e diminuir a sensação de dispneia nos portadores de DPOC.

## 8 ANEXOS

### 8.1 ESCALA MODIFICADA BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima




## 8.2 ÍNDICE DE DISPNEIA MODIFICADA DO MRC (mMRC)

- 
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
  - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
  - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
  - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
  - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.
- 

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9)

### 8.3 CARTA APROVAÇÃO PELO CEP-HCPA

<p>UFRGS - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL</p>  <p>HCPA</p>
--

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Efeitos do Sildenafil sobre a eficiência ventilatória, mecânica respiratória e dispneia durante o exercício em indivíduos com DPOC leve a moderada.

**Pesquisador:** Danilo Cortozi Berton

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 89044318.8.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.746.232

##### Apresentação do Projeto:

Apesar de grande parte das alterações ocorrerem nas vias aéreas, alterações da circulação pulmonar representam um componente importante da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Estudos prévios avaliaram a função da microvasculatura pulmonar nos estágios iniciais da DPOC e detectaram excesso ventilatório durante o exercício (EEV, excessive exercise ventilation) e alterações na relação ventilação/perfusão. O EEV pode ser quantificado pela inclinação da relação VE/VO<sub>2</sub>, que pode estar elevado em resposta a troca gasosa ineficiente (elevada relação espaço morto/volume corrente). Estas alterações podem contribuir de forma significativa para a percepção de dispneia ao esforço nos estágios iniciais da DPOC. Nesse contexto, considerando a síntese endógena e a disponibilidade de óxido nítrico (NO) são prejudicados na DPOC, é concebível que o sildenafil, um inibidor de fosfodiesterase-5 que tem efeitos vasodilatadores e anti-remodelantes vasculares através da via de sinalização do ON endógeno, possa ter benefício clínico em pacientes com DPOC nos seus estágios iniciais. **Objetivos:** Investigar os efeitos do sildenafil sobre a demanda ventilatória e mecânica respiratória durante exercício em pacientes com DPOC leve a moderada e a possível repercussão em termos de dispneia e tolerância ao exercício. **Metodologia:** Serão incluídos 24 indivíduos com DPOC leve a moderada e 12 indivíduos sem evidência de doença pulmonar e/ou

<b>Endereço:</b> Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
<b>Bairro:</b> Santa Cecília <b>CEP:</b> 90.035-903
<b>UF:</b> RS <b>Município:</b> PORTO ALEGRE
<b>Telefone:</b> (51)3359-7640 <b>Fax:</b> (51)3359-7640 <b>E-mail:</b> cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.746.232

cardíaca como controles. Os pacientes realizarão testes de função pulmonar em repouso (espirometria, pletismografia de corpo inteiro e teste de difusão pulmonar do monóxido de carbono) (Visita 1) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental em cicloergômetro com medidas metabólicas, de trocas gasosas, ventilatórias, sensório -perceptivas e respostas de gases sanguíneos arterializados (capilar) (Visitas 2 e 3). Os participantes controles realizarão somente as Visitas 1 e 2. Sildenafil (100mg) ou placebo será utilizado somente pelos pacientes de forma randomizada 1 hora antes do TECP (Visita 2 e 3). Resultados esperados: O uso de sildenafil melhora a eficiência da troca gasosa durante o exercício em indivíduos com DPOC leve-moderada, com repercussão positiva na mecânica respiratória e consequente redução da dispneia (e possível aumento da tolerância ao exercício).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar os efeitos do sildenafil sobre a demanda ventilatória e mecânica respiratória durante exercício em portadores de DPOC leve a moderado e a possível repercussão em termos de dispneia e tolerância ao exercício.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar os efeitos do uso agudo do sildenafil sobre: 1) Diferentes métricas de avaliação do EEV: inclinação da relação VE/VCO<sub>2</sub> e o seu intercepto no eixo da ventilação, VE/VCO<sub>2</sub>NADIR e VE/VCO<sub>2</sub> no pico do exercício; 2) Volumes pulmonares operantes e métricas de mecânica respiratória durante o exercício: capacidade inspiratória (CI), CI/volume corrente (VT), CI/capacidade vital (% do previsto), volume de reserva inspiratória, volume pulmonar inspiratório final (VPIF)/capacidade pulmonar total (CPT); 3) Dispneia, tolerância e carga de pico de exercício.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) é considerado um exame de baixo risco, no entanto, durante a realização do mesmo o paciente pode apresentar cansaço, dispneia, tontura, angina, arritmia e palpitação, sendo o teste imediatamente interrompido. A fim de minimizar riscos, o paciente permanecerá monitorizado por eletrocardiograma durante todo o TECP e o procedimento será acompanhado por equipe treinada a realizar tal procedimento. Os efeitos colaterais relacionados ao uso de sildenafil incluem cefaleia, rubor, tontura, dispepsia, congestão nasal e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.746.232

alterações visuais. Participantes do sexo masculino poderão apresentar ereção peniana, porém, esta reação normalmente é condicionada ao estímulo sexual e ocorre com dose maior do que será administrado durante o estudo. Os demais procedimentos do estudo oferecem riscos mínimos como sensação de claustrofobia durante a pletismografia de corpo inteiro; sensações de dispneia e tontura durante a espirometria; sensação de desconforto durante a coleta de sangue arterializado.

**Benefícios:** Os participantes do estudo terão como benefícios as informações sobre sua capacidade de exercício e possíveis fatores limitantes. Isso poderá indicar áreas de intervenção que sejam capazes de promover melhora nos sintomas e qualidade de vida dos pacientes. Na presença de alterações nos exames realizados, será comunicado o médico assistente do paciente e os resultados dos exames serão disponibilizados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de emenda ao projeto com a seguinte justificativa:

Solicitamos essa emenda do projeto original para modificar a quantidade (dose em mg) que o paciente irá receber de Sildenafil. A nova proposta será disponibilizar 100mg da medicação pois estamos observando, até o momento, que a dose de 50mg de Sildenafil não está sendo eficaz durante o teste de exercício cardiopulmonar. Dessa maneira acreditamos que, com o aumento para 100mg de Sildenafil, irá potencializar e melhorar a eficiência ventilatória (VE/VCO<sub>2</sub>) conforme nosso desfecho primário. Não haverá riscos ou visitas adicionais para os sujeitos de pesquisa, pois estudos realizados com hipertensão pulmonar e disfunção erétil, foram administrados 80mg<sup>1</sup> e 100mg<sup>2</sup> de Sildenafil Todas as modificações estão grifadas em amarelo na nova versão do projeto.

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

Apresenta os documentos pertinentes para a avaliação da emenda.

**Recomendações:**

Sugere-se que sejam recrutados 15 pacientes para o grupo de sildenafil 100mg, para comparação com os 15 pacientes já incluídos e finalizados com dose de 50mg.

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

As pendências emitidas para a emenda no parecer 3.724.364 foram respondidas pelos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.746.232

pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 25/11/2019. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda 3 aprovada.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1469709_E3.pdf	25/11/2019 21:17:01		Aceito
Outros	Emenda.docx	25/11/2019 21:16:30	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final_pos_adendo.docx	11/11/2019 13:42:48	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Folha de Rosto	folharosto1.pdf	03/05/2018 10:27:27	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Declaração de Pesquisadores	delegacao_funcoes.docx	02/05/2018 09:27:19	Danilo Cortozi Berton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	02/05/2018 09:27:02	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Orçamento	orcamento.jpg	02/05/2018 09:26:53	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	02/05/2018 09:26:37	Danilo Cortozi Berton	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-003  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.746.232

PORTO ALEGRE, 05 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Tênis Maria Félix**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 05 de 05

## 9 APÊNDICES

### 9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTES)

#### **Título do Projeto: Efeitos do Sildenafil sobre a dispneia e tolerância ao exercício em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar os efeitos do Sildenafil, um vasodilatador pulmonar, sobre a dispneia e tolerância ao exercício em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve a moderada. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Pacientes com DPOC leve a moderada apresentam dispneia e reduzida tolerância ao exercício, o que pode impactar negativamente na qualidade de vida. Atualmente, não se sabe se o uso de vasodilatadores podem reduzir estes sintomas, mas com base em evidência científica acerca da fisiopatologia da doença é possível que, com este estudo, possamos encontrar efeitos benéficos com o uso do medicamento e contribuir para definir recomendações e intervenções com vista a aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Se você aceitar participar da pesquisa, serão agendadas três visitas ao serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nas quais:

Em um primeiro dia, o(a) senhor(a) realizará um breve exame físico, seu histórico médico será anotado e o senhor(a) responderá a um questionário sobre sintomas da doença. Testes de função pulmonar em repouso também serão realizados, pelos quais será possível avaliar alterações funcionais no seu sistema respiratório. O tempo de participação no primeiro dia da pesquisa será de aproximadamente 2 horas e serão realizados os seguintes exames:

- Espirometria com broncodilatador: mede a sua capacidade de esvaziar os pulmões. Será solicitado ao(a) senhor(a) puxar o ar lentamente e soltar com força o ar do pulmão repetidas vezes com intervalos entre as repetições. Para excluir a presença alterações ventilatórias de origem obstrutiva o(a) senhor(a) receberá um broncodilatador inalatório (salbutamol 400 µg) e repetirá as manobras descritas acima após 20 minutos da administração do medicamento.

- Difusão de monóxido de carbono: determina o grau de eficácia que o gás se transfere dos pulmões para o sangue. Será solicitado ao(a) senhor(a) uma única respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de monóxido de carbono. Para assegurar um resultado correto o teste será realizado duas vezes.

- Pletismografia de corpo inteiro: permite calcular a quantidade de ar que está dentro do tórax. O(a) senhor(a) será posicionado dentro de uma cabine fechada com as paredes de vidro transparente onde vai respirar através de um bocal. Será solicitado a realização de várias manobras ventilatórias, de esforço variável permitindo calcular as variações dos seus volumes pulmonares.

- Força muscular respiratória: permite medir a força dos músculos que o(a) senhor(a) utiliza para respirar. Será solicitado que o(a) senhor(a) respire através de uma peça bocal e realize uma inspiração ou uma expiração rápida, profunda e com força máxima. Ainda durante a sua primeira visita, será realizada familiarização com uma bicicleta ergométrica, somente com o objetivo de você conhecer o equipamento que será utilizado nas visitas subsequentes.

Em um segundo e terceiro dia serão realizados teste de exercício cardiopulmonar com análise dos gases da respiração (oxigênio e gás carbônico) no sangue que permitirão avaliar sua capacidade e eficiência em fazer exercício físico, sendo necessário em torno de 1 hora para a realização dos exames:

- Teste de exercício cardiopulmonar: avalia sua capacidade de exercitar-se. O(a) senhor(a) será posicionado em uma bicicleta ergométrica e realizará um período de aquecimento sem carga, após ficará cada vez mais pesado pedalar a cada minuto até o limite máximo de sua tolerância. Durante o teste o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço, falta de ar, tontura, dor no peito, palpitação. Ao sentir um desses sintomas o teste poderá ser imediatamente interrompido. Durante o teste, o(a) senhor(a) será monitorizado por equipamento de eletrocardiograma e acompanhado por um médico para minimizar possíveis riscos.

- Gases sanguíneos arterializados (oxigênio e gás carbônico): faremos uma picada no lobo da sua orelha para coletar uma gota de sangue após aplicação de emulsão vasodilatadora no repouso e cinco vezes durante o exercício. O exame não oferece riscos significativos, no entanto o(a) senhor(a) pode sentir sensação de desconforto leve (prurido, queimação, dor) na orelha.

Em um dos dias, antes do teste de exercício cardiopulmonar, o(a) senhor(a) receberá a medicação vasodilatadora (Sildenafil 100mg). Será realizado sorteio para definirmos se você utilizará o medicamento na segunda visita ou na terceira.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são falta de ar, tontura, sensação de claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados) e prurido, queimação e/ou dor no lóbulo da orelha. Os efeitos colaterais relacionados ao uso de Sildenafil incluem cefaléia, rubor, tontura, dispepsia (desconforto digestivo), congestão nasal e alterações visuais. Participantes do sexo masculino poderão apresentar ereção peniana, porém, esta reação normalmente é condicionada ao



estímulo sexual e ocorre com dose maior do que será administrado durante o estudo (de 50mg a 100mg).

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são fornecer informações sobre sua capacidade de exercício bem como avaliar mecanismos que podem contribuir de forma importante para sua falta de ar durante o exercício ou durante a realização de suas atividades de vida diária. Na presença de alterações em qualquer um dos exames realizados, seu médico assistente será informado e os resultados dos exames serão disponibilizados para que o mesmo possa avaliar a necessidade de adoção de medidas terapêuticas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Danilo Cortozi Berton, pelo telefone 51 3359-8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## 9.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONTROLE)

### **Título do Projeto: Efeitos do Sildenafil sobre a dispneia e tolerância ao exercício em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar os efeitos do Sildenafil, um vasodilatador pulmonar, sobre a dispneia e tolerância ao exercício em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve a moderada. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Pacientes com DPOC leve a moderada apresentam dispneia e reduzida tolerância ao exercício, o que pode impactar negativamente na qualidade de vida. Atualmente, não se sabe se o uso de vasodilatadores podem reduzir estes sintomas, mas com base em evidência científica acerca da fisiopatologia da doença é possível que, com este estudo, possamos encontrar efeitos benéficos com o uso do medicamento e contribuir para definir recomendações e intervenções com vista a aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, para isso é necessário que se compare esses aspectos com os de pessoas que não apresentam a doença em estudo. Assim, ao participar dessa pesquisa, o(a) senhor(a) fará parte do grupo controle sem DPOC.

Se você aceitar participar da pesquisa, serão agendadas três visitas ao serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nas quais:

Em um primeiro dia, o(a) senhor(a) realizará um breve exame físico, seu histórico médico será anotado e o senhor(a) responderá a um questionário sobre sintomas da doença. Testes de função pulmonar em repouso também serão realizados, pelos quais será possível avaliar alterações funcionais no seu sistema respiratório. O tempo de participação no primeiro dia da pesquisa será de aproximadamente 2 horas e serão realizados os seguintes exames:

- Espirometria com broncodilatador: mede a sua capacidade de esvaziar os pulmões. Será solicitado ao(a) senhor(a) puxar o ar lentamente e soltar com força o ar do pulmão repetidas vezes com intervalos entre as repetições. Para excluir a presença alterações ventilatórias de origem obstrutiva o(a) senhor(a) receberá um broncodilatador inalatório (salbutamol 400 µg) e repetirá as manobras descritas acima após 20 minutos da administração do medicamento.

- Difusão de monóxido de carbono: determina o grau de eficácia que o gás se transfere dos pulmões para o sangue. Será solicitado ao(a) senhor(a) uma única respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de monóxido de carbono. Para assegurar um resultado correto o teste será realizado duas vezes.

- Pletismografia de corpo inteiro: permite calcular a quantidade de ar que está dentro do tórax. O(a) senhor(a) será posicionado dentro de uma cabine fechada com as paredes de vidro transparente onde vai respirar através de um bocal. Será solicitado a realização de várias manobras ventilatórias, de esforço variável permitindo calcular as variações dos seus volumes pulmonares.

- Força muscular respiratória: permite medir a força dos músculos que o(a) senhor(a) utiliza para respirar. Será solicitado que o(a) senhor(a) respire através de uma peça bocal e realize uma inspiração ou uma expiração rápida, profunda e com força máxima. Ainda durante a sua primeira visita, será realizada familiarização com uma bicicleta ergométrica, somente com o objetivo de você conhecer o equipamento que será utilizado nas visitas subsequentes.

Em um segundo e terceiro dia serão realizados teste de exercício cardiopulmonar com análise dos gases da respiração (oxigênio e gás carbônico) no sangue que permitirão avaliar sua capacidade e eficiência em fazer exercício físico, sendo necessário em torno de 1 hora para a realização dos exames:

- Teste de exercício cardiopulmonar: avalia sua capacidade de exercitar-se. O(a) senhor(a) será posicionado em uma bicicleta ergométrica e realizará um período de aquecimento sem carga, após ficará cada vez mais pesado pedalar a cada minuto até o limite máximo de sua tolerância. Durante o teste o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço, falta de ar, tontura, dor no peito, palpitação. Ao sentir um desses sintomas o teste poderá ser imediatamente interrompido. Durante o teste, o(a) senhor(a) será monitorizado por equipamento de eletrocardiograma e acompanhado por um médico para minimizar possíveis riscos.

- Gases sanguíneos arterializados (oxigênio e gás carbônico): faremos uma picada no lobo da sua orelha para coletar uma gota de sangue após aplicação de emulsão vasodilatadora no repouso e cinco vezes durante o exercício. O exame não oferece riscos significativos, no entanto o(a) senhor(a) pode sentir sensação de desconforto leve (prurido, queimação, dor) na orelha.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são falta de ar, tontura, sensação de claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados) e prurido, queimação e/ou dor no lóbulo da orelha.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são fornecer informações sobre sua capacidade de exercício bem como avaliar mecanismos que podem contribuir de forma importante para sua falta de ar durante o exercício ou durante a realização de suas atividades de vida diária. Na presença de alterações em qualquer um dos exames realizados, seu médico assistente será informado e os resultados dos

exames serão disponibilizados para que o mesmo possa avaliar a necessidade de adoção de medidas terapêuticas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Danilo Cortozi Berton, pelo telefone 51 3359-8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

### 9.3 FICHA DE COLETAS DE DADOS

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA  
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO E FUNÇÃO PULMONAR  
TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Protocolo: \_\_\_\_\_ **mMRC: 0 1 2 3 4**  
 Nome: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ **Tosse/Expect:**  
 Sexo: \_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (\_\_\_\_ anos) A: \_\_\_\_\_ m P: \_\_\_\_\_ kg **Exacerb (12m**  
 Diagnósticos: \_\_\_\_\_  
 Medicações: \_\_\_\_\_  
 Tabagismo: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ anos, \_\_\_\_ cigarros/dia; IT \_\_\_\_ maços-ano  
 VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ L(\_\_\_\_ %) CVF: \_\_\_\_ L(\_\_\_\_ %) T: \_\_\_\_ % VVMe: \_\_\_\_ L/min  
 FC<sub>maxprev</sub>: \_\_\_\_\_ bpm

TEMPO Min	CARGA W	PA mmHg	FC bpm / %	SpO <sub>2</sub> %	BORG		CI L
					D	MI	

#### 9.4 RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020 – Virtual – 06 a 09 de setembro de 2020.

##### **Impact of sildenafil on ventilatory responses and dyspnoea perception during exercise in COPD**

Ricardo Gass<sup>1</sup>, Franciele Plachi<sup>1</sup>, Talmir Ribeiro Nolasco<sup>1</sup>, Nathalia Mendes<sup>1</sup>, Paulo T Muller<sup>3</sup>, Marli M Knorst<sup>1</sup>, J Alberto Neder<sup>2</sup>, Danilo C Berton<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil; <sup>2</sup>Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University, Kingston, ON, Canada; <sup>3</sup> Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil

**Introduction:** Increased “wasted” ventilation in physiological dead space ( $V_D$ ) contributes to excessive exercise ventilation (EEV) and premature inspiratory mechanical constraints from the early stages of COPD. We assessed the acute effect of pulmonary vasodilatation with sildenafil on the magnitude of ventilation ( $\dot{V}_E$ ) to carbon dioxide output ( $\dot{V}_{CO_2}$ ) relationship, respiratory mechanics and dyspnea during exercise in mild-to-moderate COPD.

**Methods:** In this randomized, double-blind, cross-over study, participants completed two cycling incremental cardiopulmonary exercise tests 1-hour after oral sildenafil (50mg) or placebo, at least, 48hrs apart. Serial inspiratory capacity (IC) and dyspnea perception (Borg scale) were evaluated every 2 minutes from rest to peak exercise.  $V_D$ /tidal volume ( $V_T$ ) ratio was estimated from arterialized earlobe samples.

**Results:** Fifteen patients were included ( $FEV_1=71\pm 11\%$ ,  $FRC=146\pm 30\%$ , and  $D_{LCO}=52\pm 16\%$  of predicted). Despite preserved average peak aerobic capacity ( $\dot{V}_{CO_2}=80.4\pm 15.9\%$ pred) after placebo, they showed EEV ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  nadir= $39\pm 5$ L/L), reaching critical inspiratory reserve volume ( $0.57\pm 0.03$ L) and intense dyspnoea (7[5-9]) at peak exercise. There was no change in the behavior of exertional  $V_D/V_T$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ , respiratory mechanics (IRV), dyspnoea perception (Figure) and pulse oximetry (data not shown) with sildenafil.

**Conclusion:** Acute administration of oral sildenafil did not change ventilatory and gas exchange responses to exercise in mild-to-moderate COPD. Accordingly, dyspnoea perception was not relieved by this intervention.