



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR**

***ESTUDO DE SEGUIMENTO DAS ALTERAÇÕES
CARDIORRESPIRATÓRIAS E SEU IMPACTO NA CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM SOBREPOSIÇÃO DE
ICC E DPOC***

Polliana Batista dos Santos

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Audrey Borghi e Silva
CO-ORIENTADOR: Prof^º. Dr^º. Rodrigo Polaquini Simões

São Carlos, 2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR**

***ESTUDO DE SEGUIMENTO DAS ALTERAÇÕES
CARDIORRESPIRATÓRIAS E SEU IMPACTO NA CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM SOBREPOSIÇÃO DE
ICC E DPOC***

Polliana Batista dos Santos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Fisioterapia na área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

São Carlos, 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Polliana Batista dos Santos, realizada em 09/09/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (UFSCar)

Prof. Dr. José Alberto Neder (Queen's)

Prof. Dr. Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi (UFRN)

Profa. Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio (UNIFESP)

Prof. Dr. Cristino Carneiro Oliveira (UFJF)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR

***ESTUDO DE SEGUIMENTO DAS ALTERAÇÕES
CARDIORRESPIRATÓRIAS E SEU IMPACTO NA CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM SOBREPOSIÇÃO DE
ICC E DPOC***

Estudo 1: Hipertrofia ventricular esquerda excêntrica, função cardíaca esquerda e direita na Insuficiência cardíaca crônica com ou sem DPOC coexistente: impacto no desempenho ao exercício.

Estudo 2: Respostas ao exercício incremental e o impacto da coexistência de IC e DPOC na capacidade ao exercício: um estudo de seguimento

Polliana Batista dos Santos

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva
CO-ORIENTADOR: Prof^o. Dr^o. Rodrigo Polaquini Simões

São Carlos, 2021

Dedicatórias

Primeiramente dedico esta tese a Deus, porque até aqui ele tem me sustentado. Dedico também a minha mãe Ana Lúcia e ao meu pai Marivaldo, como prova de que todas as minhas realizações só se tornaram possíveis porque eles sacrificaram suas vidas em prol da minha, vocês são meus maiores incentivadores e impulsionadores, e sempre me fizeram acreditar nos meus sonhos. Com vocês, desistir nunca foi uma opção!

Ao meu irmão Kaio, como forma de incentivo, para que ele nunca enxergue motivos que o impeça de continuar tentando. Ao meu marido Sidney, que com sua paciência e zelo, tem sido um grande alicerce para mim.

Por fim, dedico essa tese a todos os pesquisadores brasileiros, em especial a minha orientadora Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva, que mesmo sem muitos recursos e incentivos, tem produzido ciência de qualidade e buscando enfrentar as barreiras para que a produção nacional do conhecimento continue avançando e ganhando cada vez mais espaço no cenário mundial.

Agradecimentos

A Deus, porque d'Ele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A ti senhor agradeço por me dar muito mais do que mereço, por me dar força e coragem, e ser minha rocha firme em quem eu posso sempre confiar. Toda honra, toda glória e todo louvor.

Agradeço aos meus pais, por terem acreditado sempre no poder transformador da educação, por me darem asas para que eu voasse sempre em busca dos meus objetivos, e serem também o combustível propulsor dos meus vãos. A vocês toda minha gratidão de filha que os AMA incondicionalmente.

Agradeço ao meu marido, pelo amor dedicado a mim e aos meus sonhos, por sempre me incentivar e abraçar os meus objetivos como se fossem seus. Agradeço por ter você em minha vida, por todo suporte e todo carinho. Amo você!

A toda minha família, pelas inúmeras vezes que juntos comemoramos cada vitória, por celebrarmos juntos cada conquista e por sempre nos mantermos unidos e fortalecendo um ao outro.

A minha orientadora Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva, um exemplo de determinação e coragem, um coração gigante, que tem se dedicado diariamente a construção e disseminação do conhecimento. Sou grata pelas diversas oportunidades que você me deu, mas principalmente sou grata pela confiança depositada em mim.

Agradeço também ao meu co-orientador Prof. Dr. Rodrigo Polaquini, que com sua doçura e plenitude consegue transmitir leveza em qualquer situação.

A toda equipe do LACAP por todo acolhimento, por eu ter tido a oportunidade de aprender tanto nesse lugar onde não só se produz ciência, mas também se produz muito afeto. Agradeço em especial a Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes por sua imensa disponibilidade e aqueles que foram os primeiros a me receber e me auxiliar: Guilherme e Luiz, vocês foram sem dúvida importantíssimos no passo inicial desta caminhada.

Agradeço aos grandes amigos que o LACAP me deu: Cássia e Renan, peças fundamentais nessa jornada, com vocês cada coleta de dados, cada

sorriso, cada lágrima, cada passo dado foi mais leve. Levarei vocês para toda vida.

Agradeço também aos queridos médicos que contribuíram grandemente na realização desse trabalho, foram momentos de grandes aprendizados, em especial gostaria de agradecer a Profa. Dra. Meliza Goi Roscani, Prof. Dr. Claudio Ricardo de Oliveira e a Dra. Renata Arbex.

Aos órgãos de fomento FAPESP (Fundação de Amparo a pesquisa do estado de São Paulo) pela concessão da minha bolsa de doutorado direto sob o processo nº: 2018/03314-0 e à CAPES (Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior) pelo apoio financeiro aos programas de pós-graduação nomenclatura.

Aos amados pacientes que colaboraram para a realização desse trabalho, mas que em muitos momentos foram mais que pacientes, foram avôs, avós e confidentes. Obrigada por confiarem em nosso trabalho e por acreditarem no valor da ciência brasileira.

Agradeço a todos que direta e indiretamente colaboraram para a realização desse trabalho.

Muito Obrigada!!

*“Seja forte e corajoso! Não temas, nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará
com você por onde você andar”
Josué 1:9*

Resumo

Essa tese constou de 2 estudos que estarão descritos a seguir: O estudo I, intitulado “Hipertrofia excêntrica ventricular esquerda, função cardíaca direita e esquerda na insuficiência cardíaca crônica com ou sem DPOC coexistente: Impacto no desempenho ao exercício”, teve como objetivos avaliar 1) o impacto da hipertrofia excêntrica ventricular esquerda (HEVE) no desempenho ao exercício em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica (IC) com ou sem a coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 2) a relação entre as medidas da função cardíaca esquerda e direita obtidos pela ecocardiografia doppler, características clínicas e medidas primárias de aptidão cardiorrespiratória. O estudo incluiu 46 pacientes IC com fração de ejeção reduzida ou limítrofe e HEVE, sendo que destes 23 pacientes também eram diagnosticados com DPOC, que realizaram testes de função pulmonar avançada, ecocardiografia e teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECP) em cicloergômetro. Os pacientes do grupo com IC+DPOC apresentaram uma menor carga no pico do exercício, menor consumo de oxigênio (VO_2), pulso de oxigênio (PO_2), duplo produto (DP), potência circulatória (PC) e potência ventilatória (PV) quando comparados aos pacientes diagnosticados apenas com IC. Além disso, correlações positivas foram observadas entre a PV e a espessura relativa da parede ($r:0,45$ $p:0,03$), intercepto da V_E/VCO_2 e a razão das ondas E/e' da mitral ($r:0,70$ $p:0,003$) no grupo IC. Correlações negativas foram encontradas entre a massa indexada de ventrículo esquerdo e o DP ($r:-0,47$; $p:0,02$) e VO_2 relativo com o diâmetro do ventrículo direito ($r:-0,62$; $p:0,001$) no grupo IC+DPOC. Nossos dados sugerem que a sobreposição da IC+DPOC induz a maiores prejuízos na aptidão cardiorrespiratória. Além disso, as medidas ecocardiográficas de função cardíaca se relacionaram com o desempenho ao exercício podendo ser utilizados como um importante alvo terapêutico na tentativa de melhorar o desempenho no exercício e a capacidade funcional destes pacientes. O estudo II, intitulado “Respostas ao exercício incremental e o Impacto da coexistência de IC e DPOC na capacidade ao exercício: um estudo de seguimento” teve por objetivo avaliar: 1) a prevalência da coexistência de IC e DPOC na população estudada; 2) o impacto da IC+DPOC no desempenho do exercício e contrastar as respostas ao exercício em pacientes com apenas o diagnóstico de IC ou DPOC; e 3) a relação entre características clínicas e medidas de aptidão cardiorrespiratória e; 4) verificar a ocorrência de eventos

cardiopulmonares no período de seguimento de 24 meses. O estudo incluiu 124 pacientes (IC: 46, DPOC: 53 e IC+DPOC: 25) que inicialmente realizaram testes de função pulmonar avançada e ecocardiografia para confirmação diagnóstica e estratificação do grau de severidade das doenças e posteriormente foram submetidas ao TECP em cicloergômetro. Após a realização do TECP, os indivíduos foram submetidos a um período de seguimento de 24 meses através de contatos telefônico semestrais onde os pacientes ou seus cuidadores respondiam a um questionário com questões acerca da ocorrência de exacerbações, hospitalizações, piora de sintomas ou óbito. Os pacientes do grupo IC+DPOC demonstraram menor carga no pico do teste (CT), $\dot{V}O_2$, DP, PC e PV em comparação com aqueles diagnosticados apenas com IC e DPOC. Além disso, correlações significativas foram observadas entre a massa magra e o $\dot{V}O_2$ ($r: 0,56$ $p < 0,001$), massa magra e o slope da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) ($r: 0,42$ $p < 0,001$) e a massa magra e o pulso de O_2 ($r: 0,58$ $p < 0,001$). Já a difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) se correlacionou com a CT ($r: 0,51$ $p < 0,001$) e a PV ($r: 0,40$ $p: 0,002$). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) demonstrou relação com o $\dot{V}O_2$ ($r: 0,52$; $p < 0,001$) e a CT ($r: 0,62$; $p < 0,001$). Surpreendentemente, não foram encontradas diferenças significativas na ocorrência de eventos cardiopulmonares e óbitos em ambos os grupos. Concluimos, portanto, que a coexistência de IC+DPOC induz maior prejuízo no desempenho ao exercício quando comparado a pacientes sem doenças sobrepostas, no entanto a sobreposição das duas doenças não aumentou a probabilidade da ocorrência de eventos cardiopulmonares e óbitos quando comparados aos grupos com doenças isoladas. O TECP fornece informações importantes para orientar estratégias eficazes para esses pacientes com o objetivo de melhorar o desempenho nos exercícios e a capacidade funcional. Além disso, diante de nossos achados relacionados à função pulmonar, composição corporal e respostas ao exercício, evidenciamos que a massa magra, VEF_1 e DLCO influenciam as respostas ao exercício.

Abstract

This thesis consisted of 2 studies that will be described below: The study I, entitled "Left ventricular eccentric hypertrophy, right and left cardiac function in chronic heart failure with or without coexisting COPD: Impact on exercise performance", aimed to evaluate 1) the impact of left ventricular eccentric hypertrophy (LVEH) on exercise performance in patients diagnosed with chronic heart failure (HF) with or without the coexistence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 2) the relationship between measures of left and right cardiac function obtained by Doppler echocardiography, clinical features and measures of cardiorespiratory fitness. The study included 46 HF patients with reduced or borderline ejection fraction and LVEH, and of these 23 patients were also diagnosed with COPD, who underwent advanced pulmonary function tests, echocardiography and incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) in cycle ergometer. Patients in the HF+COPD group had a lower workload at peak exercise, lower oxygen consumption (VO_2), oxygen pulse (PO_2), double product (DP), circulatory power (PC) and ventilatory power (PV) when compared to patients diagnosed with HF only. Furthermore, significant correlations were observed between VP and relative wall thickness ($r: 0.45$ $p: 0.03$), V_E/V_{CO_2} intercept and mitral E/e' ratio ($r: 0.70$ $p: 0.003$) in the HF group. Significant correlations were found between indexed left ventricle mass and RPP ($r:-0.47$; $p: 0.02$) and relative VO_2 with right ventricle diameter ($r:-0.62$; $p: 0.001$) in the HF+COPD group. Our data suggests that combined diagnosis of HF+COPD induced further impairments in cardiorespiratory fitness. Moreover, echocardiographic measures of cardiac function are related to cardiopulmonary exercise performance and therefore appears to be an important therapeutic target when attempting to improve exercise capacity and functional performance of these patients. The study II, entitled "Responses to incremental exercise and the impact of the coexistence of HF and COPD on exercise capacity: a follow-up study" aimed to evaluate: 1) the prevalence of coexistence of HF and COPD in the studied population; 2) the impact of HF+COPD on exercise performance and contrasting exercise responses in patients with only a diagnosis of HF or COPD; and 3) the relationship between clinical characteristics and measures of cardiorespiratory fitness and; 4) verify the occurrence of cardiopulmonary events in the 24-month follow-up period. The study included 124 patients (HF: 46, COPD: 53 and HF+COPD: 25) who initially underwent advanced pulmonary function tests and

echocardiography to confirm the diagnosis and stratify the degree of disease severity and subsequently underwent CPET on a cycle ergometer. After performing the CPET, the individuals were followed for a period of 24 months through biannual telephone contacts, where patients or their caregivers answered a questionnaire with questions about the occurrence of exacerbations, hospitalizations, worsening of symptoms or death. Patients in the HF+COPD group demonstrated a lower workrate at peak test (WR), $\dot{V}O_2$, RPP, CP and VP compared to those diagnosed with only HF and COPD. In addition, significant correlations were observed between lean mass and peak $\dot{V}O_2$ (r: 0.56 p<0.001), lean mass and the oxygen uptake efficiency slope (OUES) (r: 0.42 p<0.001), lean mass and O₂ pulse (r: 0.58 p<0.001). The lung diffusion of carbon monoxide (DLCO) was correlated with WR (r: 0.51 p<0.001) and PV (r: 0.40 p: 0.002). Forced expiratory volume in first second (FEV₁) is related to $\dot{V}O_2$ (r: 0.52; p<0.001) and WR (r: 0.62; p<0.001). There were no significant differences in the occurrence of cardiopulmonary events and deaths contrasting both groups.

The coexistence of HF+COPD induces greater impairment on exercise performance when compared to patients without overlapping diseases, however the overlap of the two diseases did not increase the probability of the occurrence of cardiopulmonary events and deaths when compared to groups with isolated diseases in the period studied. CPET provides important information to guide effective strategies for these patients with the goal of improving exercise performance and functional capacity. Moreover, given our findings related to pulmonary function, body composition and exercise responses, evidenced that the lean mass, FEV₁ and D_{LCO} influence important responses to exercise.

Lista de abreviaturas e símbolos

%	Porcentagem
AE	Diametro do átrio esquerdo
ANOVA	Análise de variância
AO	Diametro da aorta
AVD	Atividades de vida diária
AVE	Acidente vascular encefálico
CAPES	Coordenação de Apoio a Pessoal do Ensino Superior
CI	Capacidade inspiratória
CO₂	Dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CW	Carga em Watts
CVF	Capacidade vital forçada
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLCO	Difusão pulmonar de monóxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
DP	Duplo produto
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DVD	Diâmetro de ventrículo direito
ECA	Enzima de conversão de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ERP	Espessura relativa de parede
F	Feminino
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease

HEVE	Hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICo	Insuficiência coronariana
IMC	Índice de massa corporal
LABA	Agonista do adrenoceptor β_2 de ação prolongada
LAMA	Antagonista muscarínicos de ação prolongada
M	Masculino
MRC	Medical Research Council
MVI	Massa indexada do ventrículo
NYHA	New York Heart Association
O₂	Oxigênio
ONDA E	Velocidade de pico da onda E na fase de enchimento rápido ventricular
ONDA A	Velocidade de pico da onda a na fase de contração atrial
ONDA e'	Velocidade de excursão do anel valvar (mitral ou tricúspide) na fase de enchimento rápido
ONDA S	Velocidade de excursão do anel valvar (mitral ou tricúspide) durante a sístole ventricular
OUES	Inclinação da eficiência de consumo de oxigênio
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Potência circulatória
PC	Potência circulatória
P_{ET}CO₂	Pressão parcial de monóxido de carbono ao final da expiração
PuO₂	Pulso de oxigênio
PP	Parede posterior
PV	Potência ventilatória
PV	Potência ventilatória
QV	Qualidade de vida
RER	Razão de troca respiratória
SABA	Beta-agonista de ação curta
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SI	Septo interventricular
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
VC	Volume corrente
$\dot{V}CO_2$	Produção de monóxido de carbono
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
\dot{V}_E	Ventilação minuto
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
$\dot{V}O_2$	Consumo de oxigênio no pico do exercício
VR	Volume residual
VSF	Volume sistólico final
VVM	Ventilação voluntária máxima

Lista de quadros e figuras

CONTEXTUALIZAÇÃO

Quadro 1. Interpretação clínica das principais variáveis do TECP para a DPOC. Fonte: Adaptado dos apêndices 3 e 5 - *EACPR/AHA Focused Update on Cardiopulmonary Exercise Testing*.

ESTUDO I

Figura 1. Fluxograma do estudo

Figura 2. Ecocardiografia Transtorácica.

Figura 3. Avaliação Completa da função pulmonar.

Figura 4. Teste de exercício cardiopulmonar.

Figura 5. Correlação entre a função cardíaca e as respostas ao TECP no grupo ICC; usado Coeficiente de correlação de Pearson usado. VE: ventrículo esquerdo; Em A, relação entre log da potência ventilatória e log da espessura relativa de parede; B, relação entre a $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ intercepto e a razão mitral E/e' mitral ($r: 0,70$ $p: 0,003$).

Figura 6. Correlação entre a função cardíaca e as respostas ao TECP no grupo IC+DPOC; usado Coeficiente de correlação de Pearson usado. VE: ventrículo esquerdo; Em A, relação entre log do VO_2 e o diâmetro do ventrículo direito; B, relação entre o log da massa indexada do VE pelo log do duplo produto.

ESTUDO II

Figura 1. Fluxograma do estudo.

Figura 2. Análise da composição corporal por bioimpedância.

Figura 3. Prevalência de sobreposição de pacientes com IC+DPOC na população estudada. IC: insuficiência cardíaca, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

Figura 4. Comportamento do $\dot{V}O_2$ e CW entre os grupos durante o tempo diferentes tempos de exercício. *Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação à IC com IC+DPOC, # Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a IC com DPOC.

Figura 5. A: Relação entre massa magra e consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$); B: Relação entre massa magra e pulso de oxigênio; C: Relação entre massa magra e inclinação da eficiência de consumo de oxigênio

Figura 6. A: Relação entre a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e a carga de trabalho; B: Relação entre DLCO e potência ventilatória; C: Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e o consumo de oxigênio de pico ($\dot{V}O_2$); D: Relação entre FEV1 e carga de trabalho.

Lista de tabelas

ESTUDO I

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.

Tabela 2. Comparação entre os grupos nas respostas ao TECP incremental.

ESTUDO II

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.

Tabela 2. Comparação entre as respostas do TECP incremental entre os grupos

Tabela 3. Ocorrência de eventos cardiopulmonares durante o período de seguimento.

Sumário

Contextualização.....	20
Estudo I- Hipertrofia excêntrica ventricular esquerda, função cardíaca direita e esquerda na insuficiência cardíaca com ou sem dpoc coexistente: impacto no desempenho do exercício.....	33
Resumo	34
Introdução	35
Métodos	36
Resultados	42
Discussão	48
Conclusão	52
Referências	53
Estudo II- Respostas ao exercício incremental e o Impacto da coexistência de IC e DPOC na capacidade ao exercício: um estudo de seguimento.....	58
Resumo	59
Introdução	61
Métodos	62
Resultados	68
Discussão	76
Conclusão	81
Referências	82
Considerações Finais e Desdobramentos Futuros.....	87
Apêndice I	88
Apêndice II	92
Anexo I	91

1. Doenças cardiopulmonares

Multimorbidade é quando um indivíduo cursa com duas ou mais doenças simultaneamente, e com o crescente envelhecimento populacional, a prevalência de multimorbidade tem aumentado substancialmente¹. As evidências atuais têm mostrado que a multimorbidade tem sido um problema de alto impacto na saúde pública e no uso de recursos de saúde². As doenças crônicas representam a principal causa de morte em adultos em todo o mundo, sendo que, as de foco cardiopulmonar tem sido a principal causa de morte, e é responsável por cerca de 40 % de todas as mortes^{3,4}. Dentre as doenças cardiopulmonares, a insuficiência cardíaca (IC) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são altamente prevalentes e estão associadas a um pior prognóstico a longo prazo^{5,6}.

2. Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome caracterizada inicialmente por disfunção cardíaca decorrente de alterações estruturais ou da função cardíaca que leva a incapacidade do coração manter a perfusão sistêmica em uma taxa correspondente aos requisitos dos tecidos de metabolização sem a necessidade de altas pressões de enchimento^{7,8}. Estima-se que a IC afeta 26 milhões de pessoas em todo mundo e, no Brasil, segundo Fernandes et al., a IC foi a principal causa de internações por causa cardiovascular no período de 2008 a 2017, sendo que dois milhões de casos de internações hospitalares por IC foram registrados nesse período, totalizando cerca de 21% de todas as internações, com um aumento de 12% no tempo de internação e 30% na mortalidade hospitalar⁹⁻¹².

A fisiopatologia da IC é bem estabelecida na literatura, e envolve mecanismos complexos e sistêmicos. Inicialmente, ocorre comprometimento da função miocárdica, resultando em disfunção ventricular sistólica ou diastólica¹³. Com o comprometimento da função miocárdica, há redução do débito cardíaco que leva a um aumento da pressão atrial esquerda e/ou pressão arterial pulmonar, resultando no aumento subsequente da pressão vascular pulmonar¹⁴. A necessidade de aumento nas pressões de enchimento ventricular esquerda para manter o débito cardíaco pelo mecanismo de Frank-Starling leva a rigidez pulmonar e formação de fluido alveolar⁷.

Um complexo sistema regulatório é ativado na IC, decorrente de mecanismos como o Frank-Starling, bem como sistema nervoso e humoral. O sistema nervoso simpático é ativado, aumentando os níveis de catecolaminas que contribui para a dessensibilização da cascata de sinalização β -adrenérgica e levando a progressão da doença¹⁵. A ativação prejudicada de mediadores relacionados à ativação do sistema adrenérgico renina-angiotensina leva a um grau de hipóxia leve além de outras alterações (alterações da ventilação-perfusão, apneia do sono central) que contribui para o surgimento de hipertensão pulmonar secundária a IC¹⁶.

O aumento nas pressões pulmonares e a presença desses mediadores inflamatórios elevados, levam a um remodelamento das paredes vasculares pulmonares e na membrana alveolo-capilar¹⁷. Essas modificações, conjuntamente com o aumento do tamanho do coração, edema pulmonar intersticial e a fraqueza da musculatura ventilatória acarretam redução da complacência pulmonar, alterações pulmonares restritivas, obstrutivas e de troca gasosa, que são comumente observadas em pacientes com IC¹⁸.

O comprometimento ventricular esquerdo reduz a perfusão dos músculos esqueléticos além de que a hiperatividade do sistema nervoso simpático e a regulação positiva de vários sistemas de citocinas, mais especificamente do fator de necrose tumoral alfa, presentes em pacientes com IC, leva a uma redução da massa muscular periférica nesses pacientes^{7,19}. Além disso, a redução da densidade capilar, anormalidades metabólicas, hipóxia tecidual, aumento do estresse oxidativo e malnutrição são fatores que contribuem ainda mais para a redução de massa muscular esquelética na IC¹⁹.

As alterações da função cardíaca, ventilatória, e sistêmicas decorrentes da IC, favorecem o surgimento dos sintomas mais característicos que são a dispneia e fadiga que geram intolerância ao esforço, comprometendo desta maneira, não só a prática de exercícios físicos, mas também a realização das atividades de vida diária (AVD), levando a uma maior dependência e piora da qualidade de vida (QV)^{20,21}.

O diagnóstico da IC comumente é feito através da ecocardiografia transtorácica onde é possível mensurar a anatomia (volumes, geometria e massa), função direita e esquerda do coração (movimento das paredes, funções valvares, pressão da artéria pulmonar, pericárdio)²². A classificação e estratificação da gravidade da IC é descrita com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que matematicamente é representada pela divisão do volume sistólico final (VSF) pelo volume diastólico final (VDF), e pode estar relacionada a um amplo espectro de comprometimentos funcionais do ventrículo esquerdo, variando de pessoas com tamanho normal de ventrículo e FEVE preservada (ou seja aqueles com a FEVE acima de 53%), para aqueles com dilatação severa e/ou FEVE significativamente reduzida²³.

3. Doença pulmonar obstrutiva crônica

De modo semelhante, a DPOC é uma doença comum, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e obstrução ao fluxo aéreo, devido a anormalidades das vias aéreas ou/e alvéolos, decorrente da exposição prolongada a partículas e gases nocivos e influenciado por fatores endógenos²⁴. Estimou-se que em 2020, 6 milhões de mortes ocorreram mundialmente causadas pela DPOC, sendo esta, a terceira causa de morte em todo mundo²⁵. No Brasil, Cruz et al. encontrou que a prevalência da DPOC foi de 17%, sendo a região centro-oeste aquela com maiores números de casos (25%), seguida da região sudeste (23%)²⁶.

A inflamação decorrente da exposição aos fatores desencadeantes da DPOC ocasiona uma cascata de eventos que inicialmente afeta os pulmões, fazendo com que ocorra destruição do parênquima pulmonar (levando ao aparecimento de enfisema), fibrose das vias aéreas de pequeno calibre e alterações nas vias aéreas de grande calibre²⁷. Contudo, as respostas inflamatórias exacerbadas geram anormalidades patológicas que levam a aprisionamento aéreo e progressiva limitação ao fluxo aéreo²⁸.

As modificações do drive ventilatório e o aumento do espaço morto, acarretam retenção do dióxido de carbono (CO₂) que associado com a redução da ventilação, aumenta o esforço respiratório, devido a limitação grave e a hiperinsuflação, culminando em fraqueza muscular ventilatória²⁹. A destruição do parênquima pulmonar em associação com a limitação ao fluxo aéreo gera aprisionamento aéreo que resulta na hiperinsuflação, reduzindo desta maneira a troca gasosa³⁰. As alterações na ventilação alveolar e a redução de leito vascular pulmonar piora a ventilação/perfusão e com a progressão da doença, a troca gasosa comprometida leva a condições de hipóxia e hipercapnia³¹.

Com a redução do leito vascular pulmonar e a resposta inflamatória aumentada característica da DPOC, anormalidades na vasculatura pulmonar ocorrem, e associada com a hipóxia, gera vasoconstrição pulmonar que leva ao surgimento de hipertensão pulmonar³². A hipertensão pulmonar progressiva resulta em hipertrofia ventricular direita e o aumento da pressão média intratorácica comprime a veia cava inferior, reduzindo o retorno venoso e a pré carga ventricular levando a anormalidades hemodinâmicas que posteriormente podem ocasionar disfunção do ventrículo direito (VD) e também do esquerdo³³.

As alterações decorrentes da DPOC, também levam a repercussões sistêmicas e ao surgimento de outras condições crônicas associadas. O aumento de citocinas inflamatórias circulantes, como o fator de necrose tumoral α , interleucinas 6 e 1 β , aumentam o estresse

oxidativo e o aumento das espécies reativas de oxigênio (ERO) que em conjunto com a hipóxia tecidual proporcionam degradação proteica com consequente redução da massa muscular e atrofia muscular^{34,35}.

Devido as alterações da função pulmonar, cardíaca e sistêmicas resultantes da DPOC, a dispneia é o sintoma mais referido nesta população, sendo esta, a maior causa de inatividade e consequente redução da capacidade funcional³⁶. A perda de massa muscular e perda de peso também são problemas comuns na DPOC que acabam por desencadear fadiga aos esforços, o que contribui ainda mais para a intolerância ao exercício evidenciada nesses pacientes³⁷. Kessler et al. verificaram em seu estudo com 2441 indivíduos, que as AVD que mais ficaram comprometidas pela sintomatologia da DPOC foram respectivamente: subir e descer escadas (82,5%), fazer trabalho doméstico (56,9%), fazer compras (43,1%) e praticar esportes ou atividades de lazer (35,9%)³⁸.

O diagnóstico clínico da DPOC é realizado através da avaliação sintomatológica e confirmação espirométrica da obstrução ao fluxo aéreo, por meio da relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF_1 / CVF) $<0,70$ pós uso de broncodilatador²⁴. O estadiamento da gravidade da DPOC se baseia na porcentagem do valor predito do VEF_1 obtido na manobra espirométrica, sendo que, indivíduos com valores de $VEF_1 \geq 80\%$ do predito são classificados como leves, valores entre 79-50 % são indivíduos de gravidade moderada, valores de 49-30 são graves e valores ≤ 30 são tidos como muito graves²⁴. Além da espirometria, a avaliação do volume pulmonares e da difusão pulmonar pode auxiliar no diagnóstico, além de que o uso de exames complementares de imagem tem auxiliado na confirmação diagnóstica da DPOC^{24,39}.

4. A síndrome de sobreposição da IC e DPOC

O envelhecimento populacional associado a altas prevalências da IC e da DPOC tem aumentado a prevalência da coexistência das duas doenças. Estima-se que a prevalência da coexistência das duas condições seria em torno de 10-25% nos países desenvolvidos⁴⁰. Apesar das alterações fisiológicas promovidas pelas duas doenças ter fator importante no surgimento da coexistência da IC e da DPOC, acredita-se que o fato de ambas as doenças dispor de fatores etiológicos semelhantes (como por exemplo o tabagismo), seja o principal fator que favoreça o surgimento da condição conhecida como “síndrome da sobreposição”⁴¹⁻⁴³.

A síndrome de sobreposição da IC e DPOC está associada ao aumento da morbidade, piora da qualidade de vida e maior utilização de recursos de saúde⁴⁴. O diagnóstico da

sobreposição tem sido um desafio na prática clínica devido à similaridade dos sintomas⁴³. A intolerância ao exercício evidenciada em pacientes com IC e DPOC ocorre de maneira mais pronunciada na presença da sobreposição e sabe-se que a redução da capacidade ao exercício, tem importante papel prognóstico nesses pacientes^{45,46}. Sabe-se que o exercício dinâmico tem como repercussão o envolvimento de vários mecanismos complexos de ambos os sistemas, cardiovascular, pulmonar e muscular que nesses pacientes encontram-se comprometidos⁴⁷.

A investigação dos mecanismos envolvidos nas respostas ao exercício tem sido amplamente estudada para o entendimento das razões por detrás dos sintomas nesses pacientes, bem como elencar possíveis alvos no tratamento dessas doenças⁴⁸. Em pacientes mistos onde a IC prevalece, observa-se um prejuízo na entrega ou utilização do oxigênio (O₂). Isso ocorre porque a redução do VS decorrente da disfunção cardíaca não é capaz de compensar a alta extração muscular de O₂, levando a uma baixa entrega para a contração muscular, fazendo com que o metabolismo anaeróbico aconteça mais precocemente, aumentando desta maneira as taxas de lactato circulante e ocasionando assim a sensação precoce de fadiga muscular. Além disso, as alterações ventilatórias também desempenham importante papel na limitação ao exercício: o estímulo ventilatório excessivo decorrente das altas pressões de enchimento cardíaco eleva a quimiosensibilidade reflexa, aumentando a ventilação em relação as demandas, ademais, alterações restritivas da mecânica ventilatória também ocorrem, aumentando assim a sensação de dispneia ao esforço⁴⁹⁻⁵².

Já em pacientes mistos onde a DPOC tem maior influência na limitação ao exercício, a ineficiência ventilatória é evidenciada. O aprisionamento aéreo, não permite que todo gás inalado seja expirado, gerando hiperinsuflação que reduz a capacidade inspiratória, influenciando no aumento da capacidade residual funcional (CRF), fazendo com que durante o exercício esses indivíduos respirem mais rapidamente com um volume corrente (VC) reduzido, que associado a baixa complacência pulmonar e a fraqueza muscular ventilatória, fazem com que esses pacientes exauram sua reserva ventilatória mais precocemente no exercício⁵³⁻⁵⁴. Nesse contexto, é necessária uma maior atividade neural para aumentar as contrações musculares necessárias para gerar ventilação adequada. Esse aumento na direção eferente desses músculos pode contribuir para o desenvolvimento de dispneia, que quando combinado com um elevado trabalho respiratório por causa da obstrução grave e hiperinsuflação, geram maior comprometimento muscular ventilatório⁵⁵.

5. Avaliação do desempenho cardiorrespiratório

Diante das alterações fisiopatológicas decorrente da IC e da DPOC, a identificação dos fatores agravantes da doença contribui na avaliação e no prognóstico, auxiliando mais efetivamente o manejo clínico das doenças. Desta forma, métodos de avaliação não invasivos já consolidados, como a ecocardiografia transtóracica e o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) tem sido amplamente utilizados nessas populações permitindo uma ampla avaliação de variáveis que auxiliam na otimização terapêutica, fornecendo informações seguras para uma prescrição individualizada de exercício, estabelecimentos de metas dentro dos programas de reabilitação e fornecimento de dados a cerca da evolução do paciente em ambas as doenças^{56,57}.

A ecocardiografia transtóracica é um método seguro, confiável e reprodutível que permite a avaliação das alterações no tamanho das câmaras e na função cardíaca decorrentes das doenças cardiopulmonares provendo informações acerca da progressão das doenças cardiopulmonares^{58,59}. A hipertrofia cardíaca é uma resposta adaptativa ao estresse causado pelas sobrecargas hemodinâmicas, ativação neuro-hormonal e outros fatores que acompanham as doenças cardiopulmonares, no entanto, a manutenção do estímulo adaptativo promove a hipertrofia patológica das câmaras cardíacas aumentando o risco cardiovascular^{60,61}.

Os subtipos de hipertrofia cardíaca (também conhecidas como geometrias ventriculares) são dependentes do tipo de sobrecarga recebida, e são classificadas em hipertrofia concêntrica: quando a sobrecarga ventricular recebida é devido a pressões aumentadas, e a hipertrofia excêntrica: quando ocorre uma sobrecarga ventricular de volume, sendo esta observada em estágios mais avançados das doenças cardiopulmonares^{62,63}. A mensuração da massa do ventrículo indexada (MVI) pela superfície corporal e da espessura relativa da parede (ERP) ventricular é quem determina o tipo de hipertrofia cardíaca, sendo que, o aumento da MVI (valor \geq a 115 g/m^2 para homens e 95 g/m^2 para mulheres) associada ao valor normal de espessura relativa de parede ($\leq 0,42$) no caso da hipertrofia excêntrica pode resultar numa pior contratilidade miocárdica^{64,65}.

Além da avaliação da hipertrofia cardíaca, o uso da medida do doppler tecidual pulsado permite uma melhor avaliação da função sistólica e diastólica das câmaras cardíacas durante toda a fase do ciclo cardíaco⁶⁶. O uso das variáveis obtidas através da ecocardiografia transtóracica podem auxiliar na melhor compreensão dos sintomas limitantes tanto na IC quanto na DPOC, no entanto, a investigação da associação das medidas cardíacas obtidas através da ecocardiografia com variáveis que refletem as condições cardiopulmonares frente o esforço ainda não é conhecida.

Considerado o padrão ouro para a avaliação da aptidão cardiorrespiratória, o TECP é uma medida não invasiva de mensuração dos gases expirados, que associado com a mensuração da

frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e eletrocardiograma (ECG), fornece informações detalhadas sobre as interações dos sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico, bem como a deficiência na interação desses sistemas e as respostas ao exercício dinâmico^{67,68}.

A aplicabilidade clínica e científica do TECP já é bem consolidada, e as variáveis derivadas do teste tem sido amplamente estudadas em diversas populações⁶⁹. Para pacientes IC e DPOC, variáveis clinicamente significantes, bem como seus pontos de corte e estratificação da gravidade (com predição de mortalidade) já são bem estabelecidas⁷⁰. O consumo de oxigênio no pico do exercício ($\dot{V}O_2$) a inclinação da razão da ventilação pela produção de monóxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), a pressão parcial de CO_2 ao final da expiração ($P_{ET}CO_2$), a resposta da PA sistólica (PAS), alterações no ECG, recuperação da FC e a oximetria de pulso são capazes de estratificar risco e prognóstico IC e DPOC (Quadro 1), sendo que a avaliação dessas variáveis, conseguem identificar a ineficiência ventilatória e respostas anormais da hemodinâmica e do metabolismo nesses indivíduos, além de ser ferramenta útil na avaliação da efetividade dos programas de reabilitação⁶⁹.

Prognóstico e estratificação diagnóstica para pacientes com IC e com DPOC			
Principais Variáveis do TECP			
Inclinação do \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	$\dot{V}O_2$ pico*	PETCO₂	
Classificação ventilatória I $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} < 30$	Classificação Weber A $\dot{V}O_2$ pico $> 20,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	PETCO ₂ em repouso maior ou igual a 33 mmHg, com aumento de 3 a 8 mmHg durante o TECP	
Classificação ventilatória II $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} 30-35,9$	Classificação Weber B $\dot{V}O_2$ pico $16,0-20,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$		
Classificação ventilatória III $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} 36-44,9$	Classificação Weber C $\dot{V}O_2$ pico $10,0-15,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	PETCO ₂ em repouso menor que 33 mmHg, com aumento inferior a 3 mmHg durante o TECP	
Classificação ventilatória IV $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} \geq 45$	Classificação Weber D $\dot{V}O_2$ pico $< 10,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$		
Alça Fluxo-Volume			
Alça do VC durante o exercício: normal		Alça do VC durante o exercício: limitação do fluxo expiratório	
Variáveis do Teste de Exercício			
Hemodinâmica	ECG	Recuperação da FC	Oximetria
Aumento da PAS durante o teste	Não apresentar arritmias sustentadas, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou no período de recuperação	Diminuição de 12 batimentos no primeiro minuto da recuperação	Sem alterações do SpO ₂ em relação ao momento basal
Resposta inalterada da PAS durante o teste	Alterações do ritmo cardíaco, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou na recuperação: sem necessidade de interrupção	Diminuição menor ou igual a 12 batimentos no primeiro minuto da recuperação	Decréscimo de 5% da SpO ₂ em relação ao momento basal
Diminuição da PAS durante o teste	Alterações no ritmo cardíaco, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou na recuperação: com necessidade de interrupção		
Interpretação			
<ul style="list-style-type: none"> • Todas as variáveis na cor verde: excelente prognóstico nos próximos 4 anos: <ul style="list-style-type: none"> - Manter o manejo médico e realizar um novo teste após 4 anos; • Maior número de variáveis em vermelho/amarelo/laranja indicativo de pior prognóstico; <ul style="list-style-type: none"> - Todas as variáveis em vermelho: risco extremamente alto de ocorrer evento adverso à saúde nos próximos 4 anos; • Limitação do fluxo expiratório durante o exercício indica fadiga muscular respiratória contribuindo para as limitações do exercício; <ul style="list-style-type: none"> - As variáveis \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope e PETCO₂ progredindo para o vermelho indicam aumento na probabilidade de desenvolver hipertensão pulmonar. *$\dot{V}O_2$ pico válido se a relação de troca respiratória no pico do exercício for de pelo menos 1,00 ou se o teste for interrompido devido à resposta hemodinâmica ou de ECG anormal. 			

Quadro 1. Interpretação clínica das principais variáveis do TECP para a IC e a DPOC. Fonte: Adaptado dos apêndices 3 e 5 - *EACPR/AHA Focused Update on Cardiopulmonary Exercise Testing*⁶⁹.

Apesar de variáveis bem estabelecidas nessa população, novas variáveis derivadas têm surgido com o passar dos anos, e tem ganhando cada vez mais força acerca do poder de predição prognóstica que elas possam ter. A inclinação da eficiência de consumo de oxigênio (OUES) reflete a necessidade ventilatória para um dado $\dot{V}O_2$ e valores $\leq 1,6$ tem sido forte preditor de mortalidade na IC^{71,72}. As potências circulatória (PC) e ventilatória (PV) tem sido extensamente estudadas em relação a estratificação de risco por representar a interação entre o sistema cardiovascular, pulmonar e metabólico e já se sabe que valores abaixo de 2383 mmHg.ml.kg⁻¹.min⁻¹ para a PC e menor que 3,5 para PV são representativos de um pior prognóstico^{73,74}. Além disso, o intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ é um parâmetro relativamente novo, e em pacientes com doenças cardiopulmonares ele aumenta com a gravidade da doença⁷⁵.

Ambas as condições clínicas têm sido estudadas de maneira extensiva, no entanto muita das possíveis interações entre a IC e a DPOC e suas implicações no declínio funcional e na qualidade de vida, precisam ser ainda mais esclarecidas, haja vista, a crescente prevalência da DPOC na ICC e vice-versa na população idosa, além de que, estudos de seguimento podem contribuir substancialmente no entendimento da progressão de doenças, resultados clínicos, mortalidade e uso de recursos de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, et al. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:661–74.
2. Kadam UT. Clinical comorbidity in older patients with osteoarthritis in the primary care population. PhD Thesis. Keele University, 2007.
3. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of CHRONIC RESPIRATORY DISEASES. A comprehensive approach. 2007.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
5. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, vander Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schunemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P (2011) Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 155(3):179–191
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146
7. Harrington D, Anker SD, Coats AJ: Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 22:392-399, 2001

8. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and kidney. *Circulation*. 2020;142(10):998–1012.
9. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1397–1402.
10. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:734–742
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e360.
12. Fernandes ADF, Fernades GC, Mazza MR, et al. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020;114(2).
13. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803–869
14. Agostoni, P.G., M. Guazzi, M. Bussotti, M. Grazi, P. Palermo, and G. Marenzi. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 36:1600Y1604, 2000
15. Bristow MR. b-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558–69.
16. Abraham, M.R., L.J. Olson, M.J. Joyner, S.T. Turner, K.C. Beck, and B.D. Johnson. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation* 106:1794Y1799, 2002.
17. Guazzi, M., G. Reina, G. Tumminello and M.D. Guazzi. Alveolarcapillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail*. 7:1017Y1022, 2005.
18. Johnson, B.D., K.C. Beck, L.J. Olson, K.A. O'Malley, T.G. Allison, R.W. Squires, and G.T. Gau. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 117:321Y332, 2000.
19. Dumitru L, Ilescu A, Dinu H, Badea R, Savulescu S, Huidu S, Berteanu M. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? *Maedica (Buchar)*. 2013 Jun;8(2):206-13.
20. Witte KKA, Nikitin NP, Cleland JGF, et al: Exercise tolerance and tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart* 90:1144- 1150, 2004
21. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:429–439
22. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; 11:95–107
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39. e14.
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir Dis*. 2021; 1: 1-164.

25. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013 Dec;22(130):454-75.
26. Cruz MM, Pereira M. Epidemiologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil: uma revisão sistemática e metanálise. *Ciênc. saúde coletiva*. 2020, vol.25, n.11, pp.4547-4557
27. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:435-59.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-53
29. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, Neder JA, O'Donnell DE; 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*. 2015 Jun 15;191(12):1384-94.
30. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, Wright AC, Geftter WB, Litzky L, Coxson HO, Paré PD, Sin DD, Pierce RA, Woods JC, McWilliams AM, Mayo JR, Lam SC, Cooper JD, Hogg JC. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1567-75.
31. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Jun;106(6):1902-8.
32. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008 Oct;134(4):808-814.
33. Neder JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. *Clin Chest Med*. 2019 Jun;40(2):421-438.
34. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485–489.
35. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1116–1124.
36. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532–555. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda E, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003; 21:347–60.
37. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-72.
38. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015; 10:373(24):2325-35.
39. Neder JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):421-438.
40. Sin, D. D. & Hogg, J. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2, 8–11 (2005).

41. Van Mourik Y, Bertens LCM, Cramer MJM, et al. Unrecognized heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in frail elderly detected through a near-home targeted screening strategy. *J Am Board Fam Med* 2014;27(6): 811–21.
42. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006 Nov;8(7):706-11.
43. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M and Tognoni G (2012) Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *European Respiratory Journal* 39, 51–58.
44. Waschki, B., Kirsten, A., Holz, O., Müller, K. C., Meyer, T., Watz, H., et al. (2011). Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patient with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 140, 331–342. doi: 10.1378/chest.10-2521
45. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving β -blockers. *Circulation*. 2005;111: 2313–2318.
46. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2^o ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p.02, 106.
47. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, Arbex F, Berton DC, Oliveira MF, Sperandio PA, Nery LE, O'Donnell DE. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Sep;16(9):653-673.
48. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, Perboni A, et al. Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure. *Chest*. 2006; 129:1330–6
49. Agostoni P, Cattadori G, Bussotti M et al. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20:130–4
50. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, et al. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:1222–9
51. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P et al. Lungs in heart failure. *Pulm Med*. 2012; :952741
52. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A et al. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2016; 25:333–47 57.
53. Arbex FF, Alencar MC, Souza A et al. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD*. 2016 May 12;1–8
54. Cherniack, R.M., Snidal, D.P., 1956. The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO₂. *Journal of Clinical Investigation* 35 (11),1286–1290.
55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.
56. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007; 12:12–22.
57. Stein JH, Neumann A, Preston LM, Costanzo MR, Parrillo JE, Johnson MR, et al. Echocardiography for hemodynamic assessment of patients with advanced heart failure and potential heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1765e72
58. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):569-82
59. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1580-9

60. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J*. 2000 Dec;140(6):848-56.
61. Dini FL, Capozza P, Donati F, et al. Patterns of left ventricular remodeling in chronic heart failure: prevalence and prognostic implications. *Am Heart J* 2011;161(6):1088–95.
62. Dini FL, Galeotti GG, Terlizese G, Fabiani L, Pugliese NR, Rovai I. Left ventricular mass and thickness: why does it matter? *Heart Failure Clin*. 2019; 15:159–166.
63. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(1):98–108.
64. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003;107(7):984–91.
65. Hori Y, Kano T, Hoshi F, Higuchi S. Relationship between tissue Doppler-derived RV systolic function and invasive hemodynamic measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H120–H125.
66. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007; 12:12–22.
67. Nelson N, Asplund CA. Exercise Testing: Who, When, and Why? *PM R [Internet]*. 2016;8(3):S16–23.
68. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016.
69. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011 May-Jun;17(3):115-9.
70. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. *Nagoya J Med Sci* 1996; 59:55– 62.
71. Lin YS, Huang HY, Lin WH, Wei J, Chen JC, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Major Cardiac Events in Patients With End-Stage Heart Failure. *Transplantation Proceedings*, 2016: 48, 956 e 958.
72. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):621-6.
73. Goulart CL; Dos Santos PB, Caruso FR, Arêas GPT, *et al*. The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Scientific Reports*, 2020: 10; 4309.
74. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, Agalbato C, Molle R, Popovic D, Bussotti M, Internullo M, Sciomer S, Bonini M, Alencar MC, Godinas L, Arbex F, Garcia G, Neder JA, Agostoni P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 189:134–140

ESTUDO I

HIPERTROFIA EXCÊNTRICA VENTRICULAR ESQUERDA, FUNÇÃO CARDÍACA DIREITA E ESQUERDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM OU SEM DPOC COEXISTENTE: IMPACTO NO DESEMPENHO DO EXERCÍCIO

Artigo publicado no International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Fator de impacto: 2,77
Qualis capes: A2
DOI: 10.2147/COPD.S285812

Versão em português com tabelas e figuras

RESUMO

Objetivo: Nosso objetivo foi avaliar: 1) o impacto da hipertrofia excêntrica ventricular esquerda (HEVE) no desempenho ao exercício em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica (IC) com ou sem a coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 2) a relação entre as medidas da função cardíaca esquerda e direita obtidos pela ecocardiografia doppler, características clínicas e medidas de aptidão cardiorespiratória.

Métodos: O estudo incluiu 46 pacientes (ICC: 23 e IC + DPOC: 23) que realizaram testes de função pulmonar avançada, ecocardiografia e teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECP) em cicloergômetro.

Resultados: Pacientes com IC+DPOC apresentaram uma menor carga no pico do exercício, menor consumo de oxigênio (VO_2), pulso de oxigênio (PO_2), duplo produto (DP), potência circulatória (PC) e potência ventilatória (PV) em comparação com os pacientes diagnosticados apenas com IC. Além disso, correlações significativas foram observadas entre a PV e a espessura relativa da parede ($r: 0,45$ $p: 0,03$), intercepto da V_E/VCO_2 e a razão E/e' da mitral ($r: 0,70$ $p: 0,003$) no grupo IC. Correlações significativas foram encontradas entre a massa indexada de ventrículo esquerdo e o DP ($r: -0,47$; $p: 0,02$) e VO_2 relativo com o diâmetro do ventrículo direito ($r: -0,62$; $p: 0,001$) no grupo IC+DPOC.

Conclusão: Comparando com os pacientes diagnosticados somente com a IC, a coexistência da IC+DPOC induziu em maiores prejuízos na aptidão cardiorrespiratória. Além disso, as medidas ecocardiográficas da função cardíaca se relacionaram com o desempenho ao exercício, podendo ser utilizados como um importante alvo terapêutico na tentativa de melhorar o desempenho no exercício e a capacidade funcional destes pacientes.

Palavras-chaves: insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertrofia excêntrica, disfunção ventricular, teste de exercício cardiopulmonar, ecocardiografia.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca crônica (IC) é definida como uma incapacidade do coração em manter a perfusão sistêmica em uma taxa compatível com as necessidades de um corpo sem a necessidade de altas pressões de enchimento, sendo o resultado de desencadeadores comuns de doenças, incluindo hipertensão, infarto do miocárdio ou doença arterial coronariana (DAC), cardiomiopatias dilatadas, cardiomiopatia diabética e outros¹⁻⁴.

A fase inicial deste processo é marcada por mecanismos adaptativos que levam à hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE)⁵⁻⁷. No entanto, a manutenção do estímulo inicial leva ao desenvolvimento de um padrão único de geometria, que é caracterizado como uma hipertrofia excêntrica ventricular esquerda, resultante de uma sobrecarga de volume⁸. A HVE é caracterizada por um aumento do diâmetro da câmara, porém a relação entre a espessura da parede e o raio do ventrículo esquerdo pode estar preservada. A hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (HEVE) está associada com o aumento da morte de cardiomiócitos e a remodelação fibrótica que culmina em redução diastólica e sistólica da função cardíaca, bem como risco aumentado para uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular⁹.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição crônica caracterizada por limitação progressiva ao fluxo de ar limitação sendo parcialmente reversível, inflamação das vias aéreas e uma série de efeitos sistêmicos que contribuem para um mau prognóstico¹⁰. A prevalência de DPOC GOLD estágios II - IV é de aproximadamente 5 a 10% da população adulta e estudos epidemiológicos mostram que atualmente é a terceira principal causa de morte no mundo, produzindo um fardo econômico significativo, com uma alta taxa de hospitalização, absenteísmo e deficiências¹¹⁻¹².

Tanto a DPOC quanto a IC são altamente prevalentes no mundo todo¹³⁻¹⁴. Além disso, IC+DPOC frequentemente coexistem e é caracterizada como uma síndrome de sobreposição que eleva a morbidade e mortalidade¹⁵. Ambas as condições compartilham etiologias comuns (por exemplo: uso crônico de tabaco, inflamação sistêmica, etc.), e têm significativos efeitos como: dispneia, fadiga, intolerância ao exercício e capacidade funcional prejudicada) e uma evolução crônica progressiva^{11,16}. A prevalência de coexistência de IC+DPOC é estimada em aproximadamente 25% entre adultos de países desenvolvidos, e o tabagismo é considerado o fator de risco comum para ambas as doenças, e o aumento da inflamação sistêmica e o estresse hiperoxidativo é comum nas duas doenças^{16,17}.

Curiosamente, as diferenças na função cardíaca e nos padrões de geometria cardíaca podem influenciar as respostas cardiorrespiratórias ao exercício, neste contexto, o teste cardiopulmonar de exercício (TECP) permite a avaliação mais refinada da aptidão cardiorrespiratória^{18,19}. Além disso, o TECP permite uma avaliação abrangente das respostas fisiológicas ao esforço físico e identifica o impacto de processos fisiopatológicos que nem sempre são prontamente aparentes em repouso²⁰. Além de quantificar a capacidade de exercício [ou seja, consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$)], e a inclinação da relação entre a ventilação minuto e a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope) e potência ventilatória (PV = pressão arterial sistólica / $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope) surgiram como importantes marcadores fisiológicos de eventos cardiovasculares na IC e na DPOC²¹. Contudo, variáveis em repouso obtidas pela ecocardiografia doppler pode ajudar a entender a relação entre a estrutura e função cardíaca em repouso e sua relação com os marcadores de aptidão cardiorrespiratória obtidos através do TECP²². Nesse sentido, formulamos a hipótese de que IC+DPOC afeta de forma mais pronunciada a aptidão cardiorrespiratória quando comparamos com pacientes com diagnóstico de IC isoladamente. Além de que, nós hipotetizamos ainda, que existem relações entre as medidas da função cardíaca obtidas pela ecocardiografia com as características clínicas e medidas de aptidão cardiorrespiratória do TECP.

MÉTODOS

Desenho do estudo e sujeitos

Este estudo transversal seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²³. Duzentos e vinte e dois pacientes foram triados em 3 ambulatórios clínicos de cardiologia e pneumologia da Universidade Federal de São Carlos, no período de 01 de junho de 2017 a 30 de agosto de 2019. Todos os pacientes que compareceram neste período com diagnóstico de IC com fração de ejeção (FE) reduzida ou limítrofe de ventrículo esquerdo com ou sem diagnóstico de DPOC associado foram contatados por telefone e questionados sobre diagnóstico, condições clínicas, estabilidade da doença, otimização de medicamentos e mobilidade funcional.

Para todos os pacientes, os critérios de elegibilidade foram: 1) faixa etária de 40 a 85 anos; 2) Diagnóstico de HEVE; 3) clinicamente estável por pelo menos 3 meses (ou seja, sem piora dos sintomas, exacerbação ou descompensação); 4) nenhuma mudança na dose ou mudança na medicação por pelo menos 3 meses; 5) nenhuma hospitalização por qualquer causa

por pelo menos 3 meses; e 6) ausência de qualquer condição que pudesse afetar o desempenho do exercício (por exemplo, anemia, distúrbios neuromusculares ou doenças malignas). Os critérios de não inclusão foram: 1) oxigenioterapia domiciliar de uso prolongado; 2) doença músculo-esquelética que afetasse o desempenho do exercício (por exemplo, osteoartrite, osteonecrose, trauma, etc.); e 3) doença arterial periférica associada à claudicação.

Além disso, a exacerbação das doenças ou hospitalização por causas cardiopulmonares durante o período dos procedimentos experimentais foi um critério para exclusão do estudo. Todos os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram convidados para uma avaliação inicial e testes para confirmar o diagnóstico de uma (IC ou DPOC) ou de ambas (IC+DPOC) doenças avaliadas no presente estudo.

O tratamento da doença foi otimizado antes da entrada no estudo e os pacientes foram submetidos ao TECP somente após a concordância entre pneumologistas e cardiologistas quanto à estabilidade da doença. Conforme mostrado na **Figura 1**, 46 pacientes com FEVE reduzida ou limítrofe confirmada por ecocardiografia em combinação com sintomas consistentes de IC foram incluídos, destes, 23 pacientes também tiveram um diagnóstico coexistente de DPOC. O estudo obedeceu à Resolução n°. 466 do Conselho Nacional de Saúde (diretriz vigente no Brasil) e a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 91088318.7.1001.5504). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, procedimentos experimentais e riscos potenciais envolvidos neste estudo e deram o consentimento informado por escrito antes da participação.

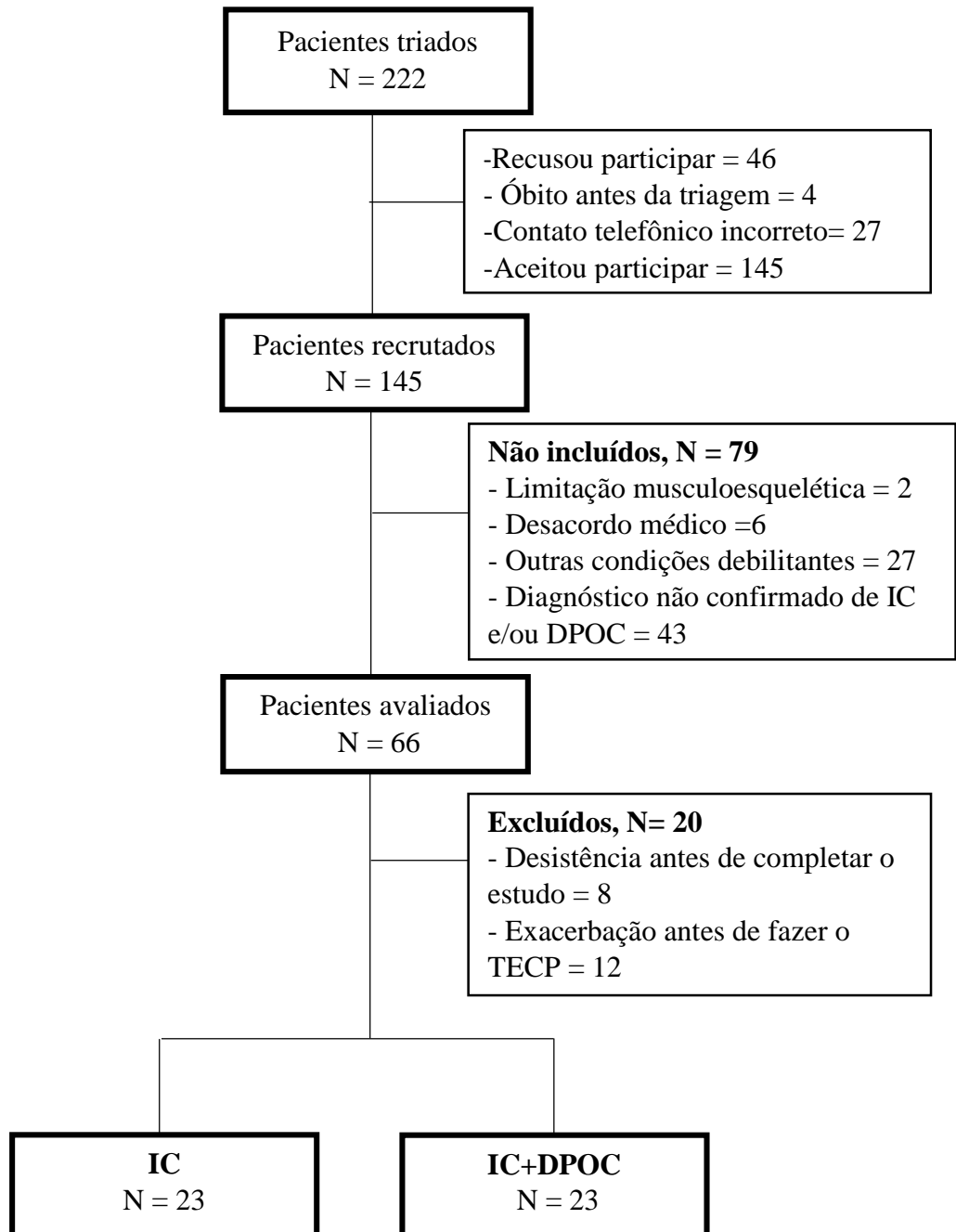


Figura 1. Fluxograma do estudo

Avaliações de função cardíaca e pulmonar

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtóracica bidimensional com Doppler (HD11 XE, Philips, Amsterdã, Holanda) para confirmar o diagnóstico de IC, estratificar o grau de disfunção sistólica e obter as medidas necessárias para a avaliação da estrutura e função cardíaca direita e esquerda e o cálculo da hipertrofia excêntrica. As avaliações foram feitas por um cardiologista com formação e vasta experiência em ecocardiografia (Figura 2). Durante a realização do exame, a aquisição das seguintes medidas foram obtidas: diâmetros da aorta, do átrio esquerdo e do ventrículo direito, diâmetros diastólicos (DDVE) e sistólicos (DSVE) do ventrículo esquerdo, espessura do septo interventricular (SI) e da parede posterior (PP) e a massa do ventrículo esquerdo. Para avaliação das funções sistólicas e diastólicas, as ondas E, A, S, e' e a' das válvulas mitral e tricuspíde foram obtidas através da avaliação com o doppler pulsado tecidual, bem como a variável FEVE. Todas as mensurações foram feitas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography e European Association of Cardiovascular Imaging*²⁴. Para inclusão no estudo, A FEVE adotada para o diagnóstico da IC com fração de ejeção reduzida ou limítrofe foi $\leq 50\%$ ²⁴. A HEVE foi estratificada utilizando-se os valores da espessura relativa da parede posterior (ERP) no final da diástole e a massa do ventrículo esquerdo calculada da seguinte forma: $0,8 \times \{1,04 [(SI + DDVE + PP)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$ g e indexada pela área de superfície corporal $[\sqrt{(\text{estatura} \times \text{peso} / 3600)}]$ ^{24,25}. O valor de corte adotado para classificar a geometria do ventrículo esquerdo como HEVE foi a ERP ≤ 42 e massa indexada do ventrículo esquerdo ≥ 115 g/m² para homens e ≥ 95 g/m² para mulheres^{26,27}.



Figura 2. Ecocardiografia Transtorácica.

A avaliação completa da da função pulmonar (Masterscreen Body, Mijnhardt / Jäger, Würzburg, German) foi realizada para obter volumes e capacidades pulmonares estáticas e dinâmicas pré e pós-broncodilatador. As avaliações foram feitas segunda as diretrizes brasileiras para Testes de Função Pulmonar, por um examinador com treinamento técnico para executar as manobras (Figura 3), que foram demonstradas aos pacientes, para que estes pudessem realizá-las de forma correta²⁸. As medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF), volume residual (VR), ventilação voluntaria máxima (VVM), capacidade pulmonar total (CPT), capacidade inspiratória (CI) e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) foram obtidas. Os critérios da GOLD [volume expiratório forçado no 1 segundo (VEF_1) / capacidade vital forçada (CVF) $<0,70$] foi usada para confirmar um diagnóstico de DPOC²⁹.



Figura 3. Avaliação Completa da função pulmonar.

Teste de exercício cardiopulmonar

Todos os pacientes foram submetidos a um TECP máximo ou sintoma limitado (figura 4) em um cicloergômetro de frenagem eletrônica (Corival Recumbent, Lode, Groningen, Holanda) usando o sistema de ergoespirometria Oxycon Mobile (Mijnhardt / Jäger, Würzburg, alemão). O protocolo do TECP começou com 5 minutos de coleta de dados em repouso, seguido

da fase de aquecimento sem carga durante 1 minuto, com um incremento subsequente de 5 a 10 watts a cada minuto (protocolo de rampa)³⁰. Os pacientes foram instruídos a pedalar na cadência de 60 rotações por minuto e o incremento da carga em watts (CW) foi selecionado individualmente de acordo com a tolerância ao exercício relatada. O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) e a ventilação (\dot{V}_E) de cada respiração foram registrados a cada respiração e exportadas em médias de 20 segundos.

Durante o TECP, monitorizou-se a frequência cardíaca (FC), o eletrocardiograma (ECG) de doze derivações, a pressão arterial (PA) e a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) medida de forma não invasiva por oximetria de pulso. Os escores de dispneia e fadiga de membros inferiores foram avaliados de acordo com a pontuação da escala de Borg modificada³¹.

Critérios estabelecidos de interrupção do TECP foram seguidos. Angina (pontuação acima de 2 em uma escala de 0-10), arritmias potencialmente fatais, evidência eletrocardiográfica de isquemia, queda na PA sistólica ou saturação arterial de oxigênio $\leq 84\%$ foram considerados para interromper o teste³². As principais variáveis do TECP foram calculadas para todos os pacientes conforme já descrito anteriormente. O $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope foi obtido por meio de análise de regressão linear³³. Além disso, o slope da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) foi calculado usando a seguinte equação: $\dot{V}O_2 = a \log \dot{V}_E + b$, com a constante 'a' referindo-se à taxa de aumento de $\dot{V}O_2$ ³⁴. A potência circulatória (PC) foi obtida pelo produto do $\dot{V}O_2$ pico pela pressão arterial sistólica no pico do exercício, e a potência ventilatória (PV) foi calculada dividindo-se o pico da pressão arterial sistólica pelo $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope^{35,36}. O duplo produto (DP) foi calculado através da multiplicação da PAS pela FC, já o pulso de oxigênio (PO_2) obtido através da divisão do $\dot{V}O_2$ pela FC^{37,38}.



Figura 4. Teste de exercício cardiopulmonar.

Análise estatística

O cálculo amostral (GPower 3.1- Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha) foi realizado utilizando-se o $\dot{V}O_2$ obtido em estudos pilotos previamente realizados em nosso laboratório com indivíduos com diagnóstico de IC e DPOC. A partir do cálculo amostral, 52 sujeitos, 26 para cada grupo, foram necessários para atingir poder estatístico suficiente de 0,80. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. As variáveis descritivas foram expressas em média \pm desvio padrão, quando a distribuição normal, ou mediana e interquartil, quando a distribuição não normal. Variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado. O teste *t* não-pareado foi usado para comparar medidas antropométricas, medidas de função cardíaca e pulmonar e variáveis do TECP.

As relações entre as medidas da função cardíaca e outras medidas coletadas no presente estudo foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson (variáveis com distribuição não normal foram transformadas em logaritmos para reduzir a não uniformidade de erro) para grupos IC e IC+DPOC separadamente. Os valores utilizados para avaliar qualitativamente as correlações foram os seguintes: trivial= $<0,1$; pequena= $0,30-0,50$; forte= $0,50-0,70$; muito forte= $>0,70-0,90$; e quase perfeita= $> 0,90$ ³⁹. Um valor de *p* $<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (IBM, Armonk, New York).

RESULTADOS

Características clínicas e antropométricas

As características dos pacientes estudados estão relatadas na **Tabela 1**. Os grupos foram homogêneos em relação as características clínicas, dados antropométricos e a presença de comorbidades. A maioria dos pacientes em ambos os grupos eram do sexo masculino, e os pacientes no grupo IC+DPOC eram mais velhos. Em relação à função cardíaca esquerda, diferenças foram encontradas apenas na onda e' da válvula mitral. Não houve diferenças entre os grupos em relação à disfunção sistólica avaliada pela FE, massa indexada do ventrículo esquerdo e a ERP. Em relação à função cardíaca direita, curiosamente, foram encontradas

diferenças entre o diâmetro do ventrículo direito (DVD), sendo maiores no grupo IC. No entanto, ambos os grupos estavam dentro do ponto de corte considerado normal para esta variável (<42 mm)⁴⁰.

As relações entre as ondas E/A (maior no grupo IC) e E/e' (maior no grupo IC+DPOC) da tricúspide foram diferentes entre os grupos, com valores sugerindo a presença de comprometimento do relaxamento do ventrículo direito (VD) em ambos os grupos. Como esperado, os pacientes do grupo IC+DPOC mostraram evidências de um distúrbio ventilatório obstrutivo. Houve maior frequência de pacientes no estágio 2 de acordo com os critérios GOLD no grupo ICC+DPOC. Pacientes com IC demonstraram valores espirométricos preservados, no entanto, os volumes pulmonares estáticos foram semelhantes entre os grupos e diferenças significativas foram encontradas apenas na CPT e DLCO (Tabela 1).

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.

Variáveis	IC (N= 23)	IC+DPOC (N= 23)	p
Idade, anos	60 ± 9	68 ± 6	0,002
Gênero, M/F (n)	18/5	23/0	0,03
Altura, cm	1,69 ± 7	1,68 ± 7	0,46
Peso, kg	79 ± 15	74 ± 15	0,12
IMC, kg/m ²	27 ± 5	27 ± 7	0,92
Função cardíaca			
Volume indexado de AE, ml/m ²	39 ± 22	33 ± 15	0,37
Volume indexado de AD, ml/m ²	35 ± 19	30 ± 19	0,57
Medidas do ventrículo esquerdo			
Fração de Ejeção, %	40 ± 5	38 ± 7	0,27
Classificação da disfunção de VE, leve/Moderado/grave	13/9/1	8/12/3	0,27
Massa indexada de VE, g/m ²	143 ± 41	152 ± 33	0,40
Espessura relativa da parede de VE	0,33 ± 0,06	0,34 ± 0,05	0,74
DDVE, mm	62 ± 9	62 ± 6	0,91
DSVE, mm	45 ± 16	52 ± 8	0,16
Onda E mitral, cm/sec	65 ± 28	68 ± 23	0,78
Onda A mitral, cm/sec	61 ± 23	76 ± 24	0,14
Onda e' mitral, cm/sec	8,9 ± 2	7,1 ± 2	0,04
Onda a'' mitral, cm/sec	9,5 ± 2	9,5 ± 3	0,97
Onda S mitral cm/sec	7,4 ± 1	7,7 ± 2	0,71
Razão E/A. cm/sec	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,6	0,76
Razão E/e'. cm/sec	8,6 ± 3	10,3 ± 4	0,30
Medidas do ventrículo direito			
DVD, mm	37 ± 4	30 ± 7	0,005
Onda E tricúspide, cm/sec	47 ± 11	41 ± 11	0,24
Onda A tricúspide, cm/sec	41 ± 13	47 ± 6	0,31
Onda e' tricúspide, cm/sec	11 ± 3	11 ± 2	0,99

Onda a' tricúspide, cm/sec	12 ± 5	13 ± 2	0,54
Onda S tricúspide, cm/sec	11 ± 2	11 ± 2	0,71
Razão E/A. cm/sec	1,3 ± 0,6	0,8 ± 0,2	0,03
Razão E/e'. cm/sec	4,6 ± 1,0	3,4 ± 0,8	0,04
Função pulmonar			
VEF ₁ , L/s	2,7 ± 0,7	2,0 ± 0,5	<0,001
VEF ₁ , % _{pred}	79 ± 21	65 ± 17	0,01
CVF, L/s	3,5 ± 0,9	3,3 ± 0,7	0,50
CVF, % _{pred}	85 ± 12	84 ± 19	0,71
VEF ₁ /CVF, L/s	0,78 ± 0,04	0,58 ± 0,11	<0,001
Estadiamento GOLD, I/II/III/IV	-	8/11/4/0	-
VVM, L	103 ± 27	76 ± 21	0,001
VR, L/s	2,4 ± 0,7	3,0 ± 0,9	0,04
VR, % _{pred}	109 ± 38	136 ± 44	0,08
CPT, L/s	4,5 ± 1,4	5,8 ± 1,1	0,004
CPT, % _{pred}	74 ± 21	93 ± 23	0,01
VR/CPT, %	0,51 ± 0,13	0,51 ± 0,10	0,83
CI, L/s	1,8 ± 0,6	2,2 ± 1,1	0,14
CI, % _{pred}	63 ± 28	63 ± 26	0,98
DLCO	20 ± 4	14 ± 5	0,002
DLCO, %	78 ± 12	52 ± 12	<0,001
Classificação funcional			
Classe funcional NYHA, I/II/III/IV	9/10/4/0	9/9/5/0	0,72
Escore de dispneia mMRC, 0/I/II/III/IV	-	2/8/7/2/4	-
Medicamentos			
LABA, n (%)	0 (0)	8(34)	-
SABA, n (%)	0 (0)	3(13)	-
LAMA, n (%)	0 (0)	10(43)	-
Betabloqueadores, n (%)	22 (96)	22 (96)	0,31
Inibidores de ECA, n (%)	9 (39)	16 (69)	0,07
Diuréticos, n (%)	22 (96)	11 (47)	<0,001
Comorbidades			
Hipertensão, n (%)	18 (78)	20 (86)	0,13
DM, n (%)	9 (39)	10 (43)	0,86
ICo, n (%)	3 (13)	4 (17)	0,72
Dislipdemia, n (%)	10 (43)	14 (60)	0,30
Outras, n (%)	17 (73)	13 (56)	0,14

IC: Insuficiência Cardíaca; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; M: masculino; F: Feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; AE: átrio esquerdo; AD: Átrio Direito; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; Onda A, E, e' e S: Avaliação do doppler tecidual das válvulas mitral e tricúspide; DVD: Diâmetro do ventrículo direito VEF₁: Volume expiratório forçado em 1s; CVF: Capacidade vital forçada; VVM: Ventilação voluntária máxima; VR: Volume residual; CPT: Capacidade pulmonar total; CI: Capacidade inspiratória; DLCO: Capacidade de difusão Monóxido de carbono; NYHA: New York Heart Association; mMrc: escala modificada do Medical Research Council; LABA: agonista do adrenoceptor β₂ de ação prolongada; SABA: beta-agonistas de ação curta; LAMA: Antagonistas muscarínicos de ação prolongada; ECA: enzima de conversão da angiotensina; DM: Diabetes mellitus; ICo: insuficiência coronariana.

Respostas metabólicas, cardiovasculares e ventilatórias ao exercício

A **Tabela 2** lista as respostas ao TECP em ambos os grupos e a comparação entre eles. A CW e $\dot{V}O_2$ de pico absoluto foram significativamente menores na IC+DPOC quando comparados ao grupo IC ($p < 0,05$). Conforme esperado, devido ao uso farmacológico do β -bloqueador, ambos os grupos apresentaram valores similarmente menores da FC no pico do exercício. A pressão arterial sistólica e diastólica foi maior no grupo IC em comparação com o grupo IC+DPOC ($p < 0,05$). O grupo IC+DPOC alcançou valores de pulso de O_2 e do duplo produto (DP) significativamente mais baixo em comparação com o grupo IC. Além disso, foi encontrada uma diferença significativa na PC, sendo esta, significativamente menor no grupo ICC+DPOC ($p < 0,05$). Respostas ventilatórias semelhantes foram encontradas entre os grupos; no entanto, a ventilação-minuto foi maior no grupo IC. A relação \dot{V}_E/VVM foi de $0,49 \pm 0,16$ e $0,53 \pm 0,17$ na IC e IC+DPOC, respectivamente, e ambos os grupos apresentaram valores de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope mais altos. Valores considerados baixos do OUES também foi observado em ambos os grupos. A PV foi significativamente menor no grupo ICC+DPOC quando comparado ao grupo IC ($p < 0,05$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada no pico da SpO_2 entre os grupos; entretanto, a dispneia e fadiga de membros inferiores foram maiores no grupo ICC+DPOC ($p < 0,05$). Em ambos os grupos, o principal motivo para o término do teste foi a dispneia.

Tabela 2. Comparação entre os grupos nas respostas ao TECP incremental.

<i>Variáveis</i>	IC (n= 23)	IC+DPOC (n= 23)	<i>p</i>
Carga de trabalho, Watts	86 ± 30	57 ± 18	<0,001
Carga de trabalho predito, Watts	130±29	109±23	0,01
Carga de trabalho % do predito, Watts	66±20	54±18	0,05
Respostas metabólicas			
$\dot{V}O_2$ predito, mL.min	1907 ± 423	1603 ± 299	0,008
$\dot{V}O_2$ pico, mL.min	1109 ± 349	847 ± 307	0,01
$\dot{V}O_2$ % do predito, %	57 ± 12	53 ± 18	0,43
$\dot{V}O_2$ pico, ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	13 ± 2	12 ± 3	0,32
$\dot{V}O_2$ /CW, mL.min.W	13 ± 3	15 ± 4	0,16
$\dot{V}CO_2$, mL.min	1232 ± 439	792 ± 348	0,003
RER pico	1,09 ± 0,11	1,05 ± 0,09	0,19
Respostas cardiovasculares			
FC repouso, bpm	73 ± 10	91 ± 6	<0,001
FC máxima, bpm	159 ± 9	152 ± 6	0,002
FC pico, bpm	121 ± 18	112 ± 25	0,17
FC % da máxima	76 ± 11	74 ± 17	0,63
FC rec, bpm	107±21	106 ± 22	0,90
ΔFC_{rec} , bpm	26± 20	23 ± 17	0,68
PAS _{repouso} , mmHg	122 ± 13	116 ± 20	0,24
PAD _{repouso} , mmHg	81 ± 8	76 ± 11	0,11
PAS _{pico} , mmHg	200 ± 31	168 ± 46	0,008
PAD _{pico} , mmHg	112 ± 15	97 ± 25	0,01
Pulso de O ₂ , mL/bat	10 ± 3	5 ± 2	<0,001
DP, bpm.mmHg	24516± 5887	19391 ± 8157	0,01
PC, mmHg.ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	2730 ± 768	2051 ± 735	0,004
Respostas ventilatórias			
\dot{V}_E , L.min	50 ± 17	39 ± 16	0,03
\dot{V}_E /VVM, L.min	0,49 ± 0,16	0,53 ± 17	0,45
\dot{V}_E /VCO ₂ slope	37 ± 6	38 ± 15	0,68
\dot{V}_E /VCO ₂ intercepto, L/minuto	1,2 ± 1	2,2 ± 3	0,35
OUES	1,39 ± 0,3	1,21 ± 0,5	0,20
PV, mmHg	5,5 ± 1	4,3 ± 1	0,005
Respostas das trocas gasosas			
SpO ₂ _{repouso} , %	95 ± 1	95 ± 2	0,23
SpO ₂ _{pico} , %	94 ± 3	94 ± 2	0,63
Percepção de sintomas			
Escore de dispneia pico, 0-10	4 ± 3	7 ± 2	0,01
Escore de fadiga de membros inferiores, 0-10	3 ± 2	6 ± 3	0,001

IC: Insuficiência Cardíaca; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; VO₂: consumo de oxigênio; CW: Carga em watts; VCO₂: produção de dióxido de carbono; RER: relação de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: duplo produto; PC: potência circulatória; VE: ventilação; VE/VVM: relação entre ventilação minuto e ventilação voluntária máxima; VE/VCO₂ slope: Relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; OUES: relação linear entre consumo de oxigênio e ventilação minuto; PV: potência ventilatória; SpO₂: saturação periférica de O₂.

Relações entre as medidas da função cardíaca esquerda, direita, padrão de HEVE, características clínicas e respostas ao exercício

Encontramos associações entre os principais componentes da função cardíaca direita e esquerda e as variáveis do TECP. Para o grupo IC (**Figura 5**), correlações significativas foram observadas entre VP e ERP ($r: 0,45$ $p: 0,03$) e o intercepto da \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} e a razão E/e' da válvula mitral ($r: 0,70$ $p: 0,003$). No grupo IC+DPOC (**Figura 6**), foram encontradas correlações significativas entre a massa indexada do ventrículo esquerdo e o DP ($r: -0,47$; $p: 0,02$) e o $\dot{V}O_2$ relativo e a DVD ($r: -0,62$; $p: 0,001$).

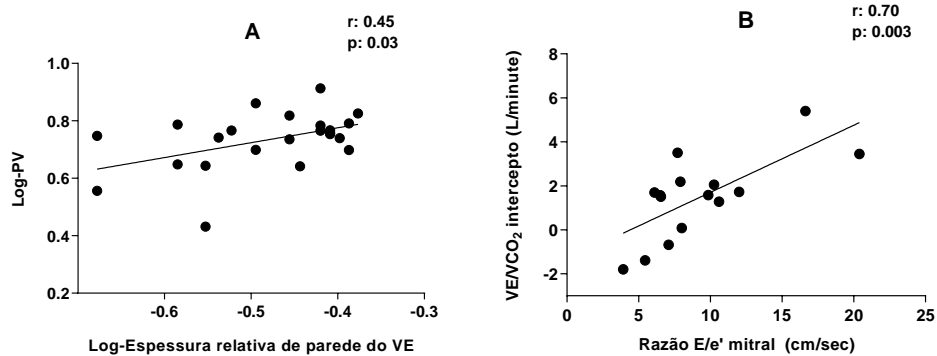


Figura 5. Correlação entre a função cardíaca e as respostas ao TECP no grupo IC; usado Coeficiente de correlação de Pearson usado. VE: ventrículo esquerdo; Em A, relação entre log da potência ventilatória e log da espessura relativa de parede; B, relação entre a \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} intercepto e a razão mitral E/e' mitral ($r: 0,70$ $p: 0,003$).

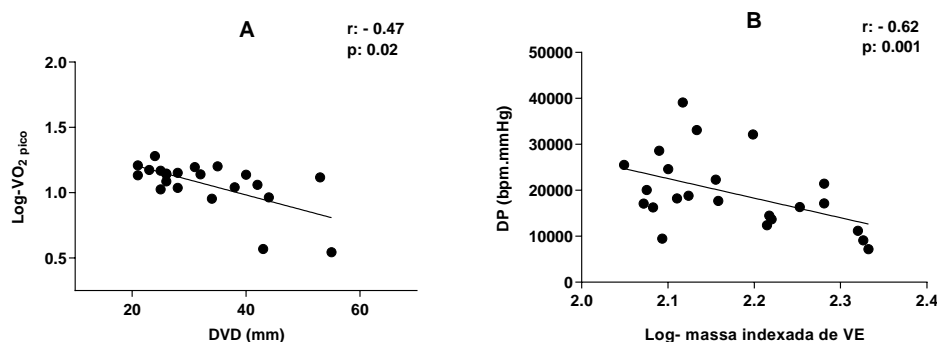


Figura 6. Correlação entre a função cardíaca e as respostas ao TECP no grupo IC+DPOC; usado Coeficiente de correlação de Pearson. VE: ventrículo esquerdo; Em A, relação entre log do $\dot{V}O_2$ e o diâmetro do ventrículo direito; B, relação entre o log da massa indexada do VE pelo log do duplo produto.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que investigou as respostas ao exercício em pacientes com IC com confirmada hipertrofia ventricular esquerda excêntrica, e um grupo com coexistência de DPOC. As principais descobertas originais da presente investigação evidenciaram que a IC+DPOC leva a uma resposta significativamente mais prejudicada ao TECP, incluindo menores valores de CW, $\dot{V}O_2$ pico, pulso de O_2 , DP, PC e PV. Além disso, encontramos correlações entre PV e ERP e o intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ com a razão E/e' da válvula mitral, no grupo IC. Em contraste, encontramos que o grupo IC+DPOC apresentou correlações entre a massa indexada do ventrículo esquerdo com o DP, e o $\dot{V}O_2$ relativo e DVD. Essas correlações distintas entre os grupos indicam que a função cardíaca e o padrão de remodelação impacta de forma diferente a resposta ao exercício quando a IC está presente isoladamente em comparação com a coexistência de pacientes com IC+DPOC.

Em relação às variáveis clínicas e antropométricas, podemos verificar que os grupos foram homogêneos; entretanto, o grupo IC+DPOC era mais velho do que o grupo IC e composto exclusivamente por indivíduos do sexo masculino. Os fatores que podem influenciar o $\dot{V}O_2$ e a CW são idade, sexo, peso e altura. Na população brasileira, a idade tem um importante papel no declínio do $\dot{V}O_2$ e a CW. Além disso, em pacientes do sexo masculino o envelhecimento contribui com a redução das variáveis e pode ter influenciado nas diferenças encontradas entre os grupos em relação ao $\dot{V}O_2$ pico, $\dot{V}O_2$ máximo previsto, CW e CW prevista⁴¹. No entanto, em comparação com a condição clínica, a associação de outras comorbidades e o nível de atividade física, acreditamos que a idade e o sexo não foram os principais fatores de influência para as limitações significativas observadas na capacidade de exercício (consultar a seção de limitações do estudo).

De acordo com a avaliação de Weber, em ambos os grupos o $\dot{V}O_2$ pico foi compatível com um pior prognóstico nesses pacientes⁴². Nestes grupos a hipertrofia excêntrica e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo é indicativo de um estágio mais avançado da IC⁴³. Dada a influência do débito cardíaco na capacidade aeróbia, a remodelação do tipo hipertrofia excêntrica, associada com a redução da função do ventrículo esquerdo contribuem para uma resposta prejudicada ao TECP, conforme observado no presente estudo⁴⁴. Além disso, a incapacidade do coração de fornecer O_2 também pode surgir de complicações secundárias, como complicações vasculares ou pulmonares. Outro fator importante que pode ter contribuído para uma piora dos valores de $\dot{V}O_2$ nos pacientes do estudo atual é a potencial hiperinsuflação

que aumenta a pressão intratorácica, que está associada à redução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico e débito cardíaco⁴⁵. O grupo IC+DPOC obteve piores valores de $\dot{V}O_2$ de pico absoluto, que também é potencialmente associado a uma capacidade de difusão pulmonar reduzida, conforme indicado pela resposta DLCO. A DPOC leva a destruição pulmonar, alveolar e vascular, promovendo o aumento da ineficiência entre ventilação-perfusão, diminuindo assim a capacidade de difusão pulmonar⁴⁶.

Em um estudo com 644 pacientes acompanhados por 48 meses, Myers et al determinaram pontos de corte para estratificação de risco através do $\dot{V}O_2$ pico, mostrando que os pacientes que atingem um ponto de corte entre 10 e 18 mL.kg.min⁻¹ possuem pior sobrevida⁴⁷. Em nosso estudo, ambos os grupos apresentaram valores médios de $\dot{V}O_2$ pico abaixo de 18 mL.kg⁻¹.min⁻¹, refletindo um pior prognóstico. Anormalidades hemodinâmicas surgem em pacientes com IC+DPOC, devido ao aumento da pressão intratorácica resultante da hiperinflação levando a uma redução no gradiente de retorno venoso. Além disso, um aumento na pós-carga ventricular direita pode ocorrer devido à vasoconstrição pulmonar causada pela hipoxemia e posteriormente hipercapnia^{48,49}.

Pacientes do grupo IC+DPOC apresentaram piores valores nas variáveis que refletem a função hemodinâmica quando comparado ao grupo IC. O pico do DP e do pulso de O₂ foram significativamente mais baixos nos indivíduos com sobreposição, mostrando função cardíaca deficiente. Ambas as variáveis são fortemente dependentes do $\dot{V}O_2$ e do volume sistólico, enquanto a diferença arteriovenosa de O₂ não muda significativamente. A associação das duas condições (IC levando a mudanças diretas na estrutura do miocárdio e a mudança nos volumes pulmonares resultantes da DPOC afetando diretamente a função diastólica ventricular) promovem maior comprometimento do volume e função sistólica, alterando assim o volume de sangue ejetado e consequentemente o fornecimento de O₂^{45,50}.

Para a PC, Goulart et al. sugeriram recentemente valores de corte para prever eventos adversos em pacientes com IC+DPOC, sendo aqueles indivíduos com valores inferiores a 2.383 mmHg.mL/kg⁻¹.min⁻¹, são mais propensos a serem hospitalizados⁵¹. Os pacientes com IC+DPOC, no presente estudo, apresentaram valores médios abaixo desse ponto de corte; 65% dos pacientes com IC+DPOC estavam abaixo dos valores de corte, enquanto, no grupo com IC, apenas 40% dos pacientes estavam abaixo do limiar. Isso reflete uma pior função cardíaca central e periférica, representado pela relação entre o fluxo sanguíneo gerado pelo coração e a pressão de perfusão periférica⁵². Em pacientes com IC+DPOC, a presença de baixo débito cardíaco devido a interações cardiopulmonar deficientes associadas à hemodinâmica central

prejudicada e anormalidades no controle vascular periférico além da superexcitação simpática podem contribuir para a diminuição da PC⁵³.

Pacientes com síndrome de sobreposição apresentam capacidade de exercício prejudicada devido ao aumento da resposta ventilatória à demanda metabólica⁵⁴. Os determinantes fisiológicos já são amplamente estudados - a hiperinsuflação dinâmica, restrições inspiratórias e menor volume corrente contribuem para a ineficiência ventilatória^{55,56}. Curiosamente, com relação à ineficiência ventilatória, ambos os grupos apresentaram respostas semelhantes, exceto para a PV, que foi reduzida no grupo IC+DPOC. Respostas similares entre os grupos foram possíveis porque os pacientes com IC avançada têm reduzidas alterações no volume pulmonar em comparação com as variações na pressão pulmonar e outros fatores, como: 1) acúmulo de água extravascular no pulmão; 2) congestão pulmonar; 3) espessamento septal; 4) compressão pulmonar devido ao aumento do coração; e; 5) em alguns pacientes, fraqueza da musculatura ventilatória levando ao aumento do espaço morto, baixo volume corrente, aumento da ventilação, hipocapnia e troca gasosa ineficiente⁵⁷⁻⁵⁹. Outro fator importante que pode ter contribuído para respostas ventilatórias semelhantes entre os grupos é o fato de o grupo IC+DPOC ser composto, em sua maioria, por indivíduos nos estágios GOLD I – II, o que pode indicar menores limitações ventilatórias (conforme observado nas variáveis \dot{V}_E/MMV , $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ slope, intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ e o OUES). Como tal, as limitações ao exercício podem ter sido mais dependentes da disfunção cardiovascular e dos músculos esqueléticos.

A PV em nosso estudo foi menor no grupo IC+DPOC como esperado nesta população. Essa variável reflete o pico do débito cardíaco, a perfusão alveolar, a perfusão periférica e os reflexos quimioaférentes dos músculos esqueléticos, que na presença de DPOC em estágios moderados a muito graves são mais prejudicados. Atualmente, não há pontos de cortes estabelecidos para pacientes com IC+DPOC; entretanto, pacientes com IC com valores abaixo de 3,5 mmHg indicam pior prognóstico. Em nosso estudo, apenas 4% de nossa amostra de pacientes com IC estavam abaixo desse valor, enquanto no grupo IC+DPOC, 30% dos indivíduos tinham PV menor que 3,5³⁶.

Desajustes cardiocirculatórios sistêmicos foram aparentes em ambos os grupos, com pacientes com IC+DPOC demonstrando um fenótipo mais proeminente. A fraqueza muscular é o efeito sistêmico mais comum, e é resultado de processos crônicos que ocorre em ambas as condições em que há um desequilíbrio entre a síntese e degradação proteica levando à sarcopenia e subsequente caquexia. Essas deficiências periféricas produzem perda de força e da resistência muscular que impacta diretamente na função respiratória, intolerância ao

exercício, estado de saúde e mortalidade⁶⁰⁻⁶². Nossos pacientes com IC+DPOC apresentaram pior percepção dos sintomas, sendo dispneia e fadiga as principais causas para o término do exame.

A hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo é uma adaptação que envolve um complexo processo de modificações na estrutura cardíaca, sinalização, transcrição, eventos biológicos, metabólicos e funcionais dentro da célula cardíaca em crescimento⁶³. O crescimento hipertrófico do miocárdio é um mecanismo compensatório que ajuda a manter a contratilidade cardíaca; no entanto, alguns autores acreditam que essa adaptação leva a um aumento da mortalidade por causas cardiovasculares⁶⁴. Verificamos que variáveis da função cardíaca esquerda e direita e da HEVE influenciam as respostas ao exercício de forma diferente, a depender da coexistência da DPOC na IC ou não. Para a coorte de IC, nossos resultados indicam que a função cardíaca global tem um efeito nas respostas ao exercício, diferentemente da influência nas respostas no grupo IC+DPOC.

No grupo IC, observamos que a ERP influenciou positivamente a PV. Uma menor ERP associado a um aumento na massa do ventrículo esquerdo sugere maior gravidade da IC. Nesses pacientes, a redução do ERP associada ao aumento da massa do ventrículo esquerdo resulta em perda de contratilidade miocárdica, de modo que o coração é incapaz de manter sua função de bombeamento normal, diminuindo assim o débito cardíaco⁴³. Durante o exercício de alta intensidade, a redução da função cardíaca pode levar à congestão pulmonar, que, associada à elevação da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, aumenta o desbalanço da ventilação-perfusão, produzindo ineficiência ventilatória e contribuindo para valores baixos de PV⁶⁵.

No presente estudo, também encontramos uma forte e positiva correlação entre o intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ e a razão E/e' da válvula mitral no grupo IC. Essas variáveis, refletem respectivamente, a relação da \dot{V}_E versus $\dot{V}CO_2$ (representando um índice de eficiência ventilatória durante o exercício) e as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Indivíduos com pressões de enchimento aumentadas podem apresentar alterações no relaxamento do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica, o que pode levar a alterações na pressão capilar pulmonar, comprometendo a ventilação no início do exercício^{57,66}.

Para o grupo IC+DPOC, encontramos uma importante relação inversa entre o DVD e o $\dot{V}O_2$ relativo. O aumento do DVD sugere dilatação ventricular direita, que é o primeiro indicador de aumento da resistência pulmonar. Um aumento da resistência vascular pulmonar leva à hipertensão pulmonar e conseqüente comprometimento do suprimento sistêmico de oxigênio⁶⁷. Burgess et al. realizaram um estudo com 87 pacientes com DPOC, com o objetivo

de verificar se marcadores ecocardiográficos da função do VD podem determinar prognóstico. Os resultados indicaram que as dimensões do VD, a área do VD e os índices do doppler estavam fortemente associados à sobrevivência^{68,69}. Para indivíduos com IC+DPOC, uma maior massa indexada do ventrículo esquerdo pode influenciar negativamente o DP, já que a HEVE devido a uma mal adaptação, aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, levando ao esgotamento da reserva de fluxo sanguíneo coronariano. Nesse contexto, alterações na microcirculação coronariana podem levar à perda de miócitos e fibrose miocárdica, além de deficiência na ação miocárdica⁷⁰⁻⁷².

A principal limitação do nosso estudo foi o tamanho da amostra em ambos os grupos; entretanto, conseguimos chegar a 88% do cálculo amostral a priori. No entanto, é importante considerar que, no presente estudo, todos os pacientes apresentavam condições semelhantes de IC, incluindo FE reduzida ou limítrofe e dimensões e geometria semelhantes do ventrículo esquerdo (ou seja, hipertrofia excêntrica), o que contrasta com outros estudos publicados que não consideraram essas medidas para avaliar pacientes com IC+DPOC. Além disso, consideramos importante observar que nossos achados são limitados a homens com IC+DPOC. No entanto, a fim de mitigar esse viés, sabendo que algumas variáveis podem ser influenciadas pelo sexo, nós realizamos uma análise utilizando o coeficiente de correlação de Spearman e não encontramos correlações com as variáveis analisadas (CW, $\dot{V}O_2$ absoluto, DP, pulso de O_2 , PC, PV). Outro fator importante que conhecidamente pode influenciar estas variáveis é a idade, que foi diferente entre os grupos; entretanto, realizamos uma análise de regressão linear para verificar a influência da idade nas variáveis do TECP que foram diferentes e verificamos que na nossa população a idade exerceu fraca influência, porém significativa, apenas no $\dot{V}O_2$ absoluto (R^2 : 0,16 p: 0,006) e no pulso de O_2 (R^2 : 0,15 p: 0,006).

Em conclusão, a coexistência da IC+DPOC induziu acentuado comprometimento da capacidade de exercício, bem como ineficiência ventilatória e circulatória, impactando negativamente a capacidade funcional, sintomas de esforço e que possivelmente impactam a qualidade de vida. Além disso, dada os nossos achados relacionados à função cardíaca, geometria e as respostas ao exercício, evidenciou que variáveis da função cardíaca esquerda e direita, a massa indexada do ventrículo esquerdo e o ERP medidos em repouso podem fornecer informações importantes para orientar as decisões de tratamento para esses pacientes com o objetivo de melhorar o desempenho ao exercício e a capacidade funcional.

REFERÊNCIAS

1. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation*. 2020;142(10):998-1012.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93:1137–1146.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1397–1402.
4. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33:734–742.
5. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2006; 7:589–600.
6. Lips DJ, deWindt LJ, Van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 883–896.
7. Berenji K, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA. Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;289: H8–H16.
8. Grant C, Greene DG, Bunnell IL. Leftventricular enlargement and hypertrophy. A clinical angiocardiographic study. *Am. J. Mcd.* 1965;39:895-904.
9. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, Sheikh F. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ. Res.* 2015; 116:1462–1476.
10. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine.* 2000; 343: 269–80.
11. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J.* 2013; 34:2795–2803.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380:2095–128.
13. Dharmarajan K, Strait KM, Tinetti ME, et al. Treatment for Multiple Acute Cardiopulmonary Conditions in Older Adults Hospitalized with Pneumonia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, or Heart Failure. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(8): 1574–1582.
14. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 7;73(17):2166-2177.
15. Rutten FH, Cramer M-JM, Lammers J-WJ, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:706–711.
16. Sin DD, Hogg J. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2:8–11.
17. Van Mourik Y, Bertens LCM, Cramer MJM, et al. Unrecognized heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in frail elderly detected through a near-home targeted screening strategy. *J Am Board Fam Med.* 2014;27(6): 811–21.
18. Mayer B, Holmer SR, Hengstenberg C, Lieb W, Pfeifer M, Schunkert H. Functional improvement in heart failure patients treated with beta-blockers is associated with a decline of cytokine levels. *Int J Cardiol.* 2005; 18:103(2):182-6.

19. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):900-5.
20. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007; 12:12–22.
21. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, et al. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2014; 20:176(3):1348-9.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7:79-108.
23. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.
25. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987; 317 (17): 1098.
26. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34(10):1887–920.
27. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98–108.
28. Pereira CAC. Espirometria. In: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002; 28 (3): 1-82.
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir Dis*. 2020; 1:1-141.
30. Dos Santos PB, Simões RP, Goulart CDL, Roscani MG, Marinho RS, Camargo PF, Arbex RF, Casale G, Oliveira CR, Mendes RG, Arena R, Borghi-Silva A. Eccentric Left Ventricular Hypertrophy and Left and Right Cardiac Function in Chronic Heart Failure with or without Coexisting COPD: Impact on Exercise Performance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Feb 3; 16:203-214.
31. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):371-88.
32. Balady GJ, Arena R, Sietsema K; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122:191–225.
33. Arena R, Myers J, Aslam S, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003; 124(2):720-7.
34. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope: A New Index of Cardiorespiratory Functional Reserve Derived From the Relation Between Oxygen

- Uptake and Minute Ventilation During Incremental Exercise. *J Am Col Cardiol.* 1996; 28:1567-12.
35. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A noninvasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(10):806-14.
 36. Forman DE, Guazzi M, Myers J, et al. A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):621-6.
 37. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1978 Mar;57(3):549-56.
 38. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1451; author reply 1451.
 39. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences.* 5th ed. 524 Boston: Houghton Mifflin; 2003.
 40. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:685-713.
 41. Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14: 1304-13.
 42. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol.* 1985; 55:22A-31A.
 43. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003;107(7):984–91.
 44. Jørgensen ME, Andersson C, Vasan RS, Køber L, Abdulla J. Characteristics and prognosis of heart failure with improved compared with persistently reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analyses. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018; 25:366–376.
 45. Jørgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema. *Chest.* 2007; 131:1050–1057.
 46. Burger CD. Pulmonary hypertension in COPD: a review and consideration of the role of arterial vasodilators. *COPD.* 2009; 6:137–144.
 47. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Hear J.* 2000; 139:78-84.
 48. Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ, et al. Right atrial pressure affects the interaction between lung mechanics and right ventricular function in spontaneously breathing COPD patients. *PloS One.* 2012;7(1):e30208.
 49. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1283–92.
 50. Gobel FL, Nordstron LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1978; 57: 549-56.
 51. Goulart CL; Dos Santos PB, Caruso FR, *et al.* The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Scientific Reports.* 2020; 10:4309.

52. Giardini A, Specchia S, Berton E, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *American Heart Journal*. 2007;154(3):441–447.
53. Oliveira MF, Arbex FF, Alencar MC, et al. Heart failure impairs muscle blood flow and endurance exercise tolerance in COPD. *COPD*. 2016;13(4):407–15.
54. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol*. 2015; 189:134–140.
55. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017;8;49(3):1602036.
56. Clark AL, Chua TP, Coats AJ. Anatomical dead space, ventilatory pattern, and exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J*. 1995; 74:377–380.
57. Wensel R, Georgiadou P, Francis DP, et al. Differential contribution of dead space ventilation and low arterial pCO₂ to exercise hyperpnea in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004; 93:318–323.
58. Chase SC, Taylor BJ, Cross TJ, Coffman KE, Olson LJ, Johnson BD. Influence of thoracic fluid compartments on pulmonary congestion in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2017;23(9): 690–6.
59. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atwal K, Shelley D. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med*. 1990;88(5):493–6.
60. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22:280–285.
61. Montes de Oca M, Torres SH, Gonzalez Y, et al. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respir Med*. 2006; 100:1800–1806.
62. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurements of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1991; 65:20- 24.
63. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013; 128:388–400.
64. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*. 2004; 109:1580–9.
65. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2007; 49:366-384.
66. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail*. 2007; 13:618-25.
67. Davis JA, Sorrentino KM, Soriano AC, Pham PH, Dorado S. Is ventilatory efficiency dependent on the speed of the exercise test protocol in healthy men and women? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2006;26(2):67–71.
68. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996; 78:469-73.
69. Ferlinz J. Right ventricular function in adult cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1982; 25:225-67.
70. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:633-9.

71. Dini FL, Ghiadoni L, Conti U, Buralli S, Taddei S, De Tomassi SM. Coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation with left ventricular wall stress, natriuretic peptides, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):354–60.
72. Dini FL, Galeotti GG, Terlizzese G, Fabiani L, Pugliese NR, Rovai I. Left Ventricular Mass and Thickness: Why Does It Matter? *Heart Failure Clin.* 2019; 15:159–166.

RESPOSTAS AO EXERCÍCIO INCREMENTAL E O IMPACTO DA COEXISTÊNCIA DA IC NA DPOC NA CAPACIDADE AO EXERCÍCIO: UM ESTUDO DE SEGUIMENTO

Artigo submetido na revista Scientific Reports
Fator de impacto: 4,37
Qualis capes: A2

Versão em português com tabelas e figuras

RESUMO

Objetivo: Nosso objetivo foi avaliar: 1) a prevalência da coexistência de insuficiência cardíaca (IC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) na população estudada; 2) o impacto da IC+DPOC no desempenho do exercício e contrastar as respostas ao exercício em pacientes com apenas o diagnóstico de IC ou DPOC; e 3) a relação entre características clínicas e medidas de aptidão cardiorrespiratória; 4) verificar a ocorrência de eventos cardiopulmonares, bem como óbitos no período de seguimento de 24 meses.

Métodos: O presente estudo incluiu 124 pacientes (IC: 46, DPOC: 53 e IC+DPOC: 25) que realizaram testes de função pulmonar avançada, ecocardiografia, análise da composição corporal por bioimpedância e teste cardiopulmonar incremental sintoma limitado (TECP) em cicloergômetro. Todos os pacientes foram seguidos por um período de 24 meses, através de contatos telefônicos semestrais onde que foram respondidos um questionário pelos mesmos (em caso de impossibilidade, era respondido pelo cuidador) contendo questões a respeito de exacerbações, internações, piora ou melhora de sinais ou sintomas das doenças.

Resultados: Nós encontramos uma prevalência de 20% de indivíduos com sobreposição de IC+DPOC nos indivíduos estudados. Em relação ao TECP, pacientes com IC+DPOC demonstraram uma menor carga no pico do exercício (CW), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), duplo produto (DP), potência circulatória (PC) e potência ventilatória (PV) em comparação com aqueles diagnosticados apenas com IC e DPOC. Além disso, correlações significativas foram observadas entre a massa magra e o $\dot{V}O_2$ ($r: 0,56$ $p < 0,001$), slope da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) ($r: 0,42$ $p < 0,001$) e o pulso de O_2 ($r: 0,58$ $p < 0,001$), difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) e CW ($r: 0,51$ $p < 0,001$), DLCO e PV ($r: 0,40$ $p: 0,002$), volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) e $\dot{V}O_2$ ($r: 0,52$; $p < 0,001$), e VEF_1 e CW ($r: 0,62$; $p < 0,001$). Não houve diferenças significativas na ocorrência de eventos e óbitos contrastando os três grupos.

Conclusão: a coexistência de IC+DPOC induz maior prejuízo no desempenho ao exercício quando comparado a pacientes sem doenças sobrepostas, no entanto a sobreposição das duas doenças não aumentou a probabilidade da ocorrência de eventos cardiopulmonares e óbitos quando comparados aos grupos com doenças isoladas no período estudado. O TECP pode fornecer informações importantes para orientar futuras recomendações para esses pacientes com o objetivo de melhorar o desempenho nos exercícios e a capacidade funcional. Além disso, diante de nossos achados relacionados à função pulmonar, composição corporal e respostas ao

exercício, evidenciamos que a massa magra, VEF₁ e DLCO influenciam importantes respostas ao exercício.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da sobreposição, teste cardiopulmonar de exercício.

INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas na população idosa tem aumentado progressivamente em todo o mundo nas últimas décadas¹. Nesse contexto, as doenças cardiopulmonares (DCP) tem aumentado e continua sendo a principal causa de morte em muitos países sendo que no Brasil as DCP são responsáveis por aproximadamente 20% de todas as mortes em adultos com 30 anos ou mais^{2,3}.

A insuficiência cardíaca (IC) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são doenças crônicas predominantes; e a prevalência crescente de IC e DPOC reflete a combinação de aumento da incidência, envelhecimento da população e melhorias no tratamento de ambas as doenças^{4,5,6}. A IC e a DPOC compartilham sinais e sintomas semelhantes, e muitas vezes coexistem, levando a um pior prognóstico, além de maiores desafios para o diagnóstico e o estabelecimento de intervenções terapêuticas. Estima-se que a prevalência de IC em pacientes com DPOC e vice-versa é cerca de 10% a 25% nos países desenvolvidos^{7,8}.

Um dos sintomas mais comuns e impactantes em pacientes com IC e DPOC independentes da sobreposição das doenças é a diminuição da capacidade de exercício; um sintoma subjetivo comumente relatado na dispneia aos esforços⁹. Portanto, uma avaliação abrangente da capacidade de exercício é relevante nessas populações de pacientes do ponto de vista do diagnóstico, prognóstico e eficácia terapêutica especialmente de programas de reabilitação baseados em exercício cuja efetividade e segurança é comprovada, além de ser uma ferramenta de baixo custo que pode contribuir na redução das taxas de internação, morbidade e mortalidade¹⁰.

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é a abordagem padrão-ouro para avaliar a capacidade de exercício e, mais amplamente, a aptidão cardiorrespiratória; um panorama baseado em evidências das medidas básicas do TECP permite uma avaliação mais abrangente¹¹. Por meio do TECP, as trocas ventilatórias e gasosas, assim como a frequência cardíaca (FC), eletrocardiograma (ECG) e pressão arterial (PA), são medidas que fornecem informações detalhadas sobre os sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular, bem como detectar a limitação primária ao exercício nessas condições crônicas¹².

Ambos os pacientes com IC e DPOC foram estudados extensivamente, mas em grande parte como diagnósticos clínicos separados e distintos. A coexistência de IC e DPOC tem importantes implicações terapêuticas e prognósticas e o conhecimento da prevalência da sobreposição dessas doenças é clinicamente relevante. Além disso, os estudos de seguimento têm contribuído substancialmente no entendimento da progressão de doenças, resultados

clínicos, mortalidade e uso de recursos já que ambas as condições são bastante incapacitantes, gerando preocupação elevada quando essas condições coexistem.

No presente estudo, hipotetizamos que a IC+DPOC levaria a uma aptidão cardiorrespiratória mais prejudicada em comparação aos pacientes com diagnóstico de IC ou DPOC isoladamente. Ademais, acreditamos que os pacientes com a sobreposição das duas doenças apresentam maior ocorrência de eventos cardiopulmonares ao longo do curso das doenças. Além disso, hipotetizamos também que exista relações entre as características clínicas e as medidas de aptidão cardiorrespiratória do TECP. Portanto, os objetivos deste estudo foram: 1) verificar a prevalência de sobreposição de IC e DPOC na população estudada; 2) avaliar o impacto da sobreposição de IC + DPOC na capacidade de exercício e aptidão cardiorrespiratória e contrastar essas medidas em pacientes com IC ou DPOC isoladamente; e 3) investigar a relação entre características clínicas e medidas de aptidão cardiorrespiratória; 4) verificar a ocorrência de eventos cardiopulmonares no período de 24 meses de seguimento.

MÉTODOS:

Desenho do estudo e sujeitos

Este estudo longitudinal foi relatado seguindo as recomendações da *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*¹³. Trezentos e quinze pacientes foram triados em 3 ambulatórios de cardiologia e pneumologia da Universidade Federal de São Carlos, de 01 de junho de 2017 a 30 de dezembro de 2019. Todos os pacientes que compareceram neste período com diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida ou limítrofe de ventrículo esquerdo (FEVE) ou DPOC foram contatados por telefone e questionados sobre diagnóstico, condições clínicas, estabilidade da doença, otimização de medicamentos e mobilidade funcional.

Para todos os pacientes, os critérios de elegibilidade foram: 1) faixa etária de 40 a 85 anos; 2) clinicamente estável por pelo menos 3 meses (ou seja, sem piora dos sintomas, exacerbação ou descompensação); 3) nenhuma mudança na dose ou mudança na medicação por pelo menos 3 meses; 4) nenhuma hospitalização por qualquer causa por pelo menos 3 meses; e 5) ausência de qualquer condição que possa afetar o desempenho do exercício (por exemplo, anemia, distúrbios neuromusculares ou doenças malignas). Os critérios de não inclusão foram: 1) oxigenioterapia domiciliar de uso prolongado; 2) doença músculo-esquelética que afetassem

o desempenho do exercício (por exemplo, osteoartrite, osteonecrose, trauma, etc.); e 3) doença arterial periférica associada à claudicação.

Além disso, a exacerbação das doenças ou hospitalização por causas cardiopulmonares durante o período dos procedimentos experimentais iniciais foi um critério para exclusão do estudo. Todos os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram convidados para uma avaliação inicial e testes para confirmar o diagnóstico de uma (IC ou DPOC) ou de ambas (IC+DPOC) doenças avaliadas no presente estudo.

O tratamento da doença foi otimizado antes da entrada no estudo e os pacientes foram submetidos ao TECP somente após a concordância entre pneumologistas e cardiologistas quanto à estabilidade da doença. Conforme mostrado na **Figura 1**, 124 pacientes com diagnóstico confirmado de IC e/ou DPOC foram incluídos, e passaram por uma avaliação inicial, onde foram questionados sobre sintomatologia, presença de outras co-morbididades, medicamentos em uso, e nível de atividade física. O Estudo obedeceu à Resolução nº. 466 do Conselho Nacional de Saúde (diretriz vigente no Brasil) e a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 91088318.7.1001.5504). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, procedimentos experimentais e riscos potenciais envolvidos neste estudo e deram o consentimento informado por escrito antes da participação.

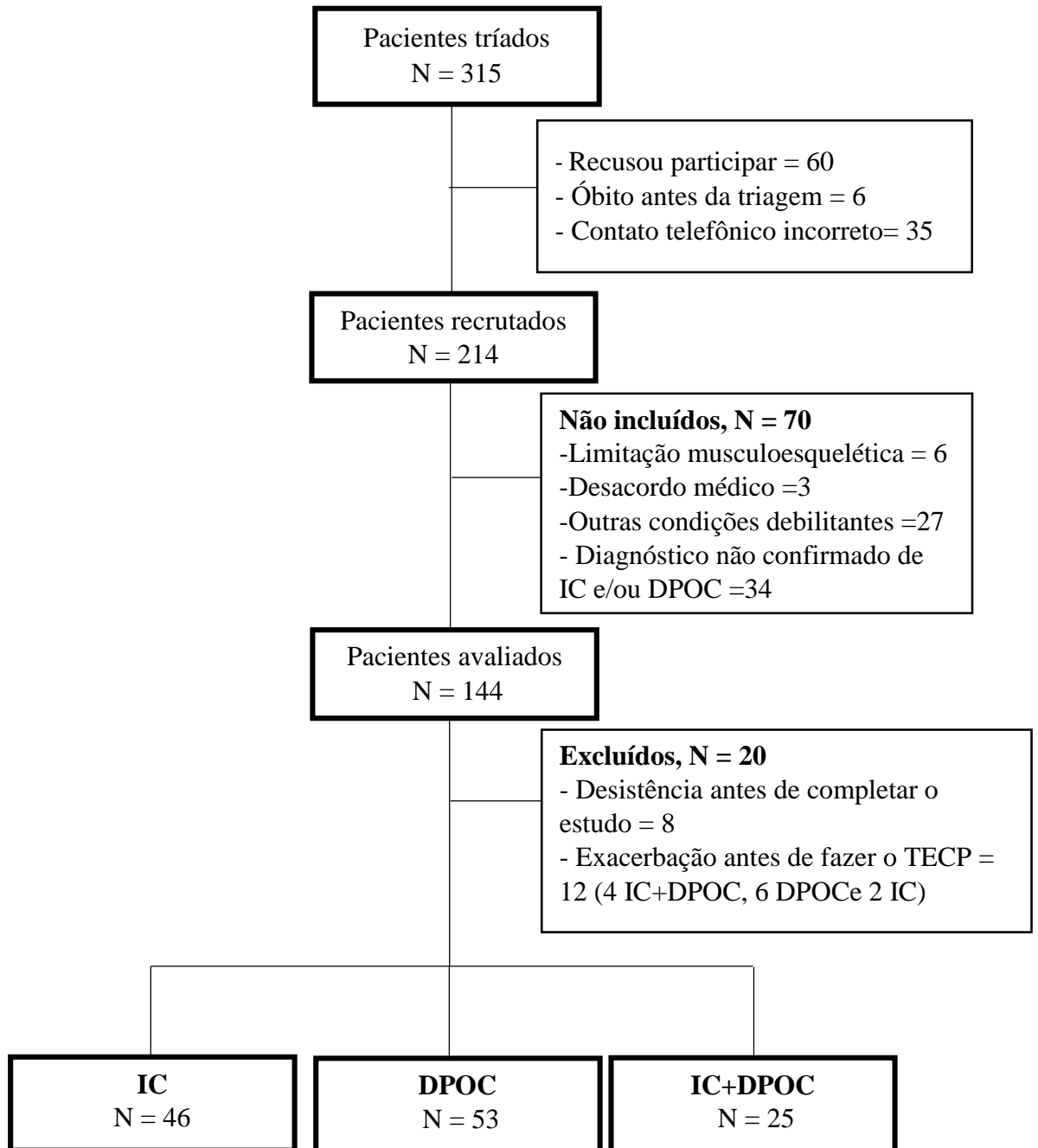


Figura 1: Fluxograma do estudo.

Avaliações de função cardíaca, pulmonar e composição corporal

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtóracica bidimensional com Doppler (HD11 XE, Philips, Amsterdã, Holanda) no início do estudo para confirmar o diagnóstico, estratificar o grau de disfunção sistólica e obter as medidas necessárias para a função cardíaca nos grupos IC e IC+DPOC e confirmar a ausência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no grupo DPOC, conforme descrito no estudo 1. A FEVE adotada para o diagnóstico da IC com fração de ejeção reduzida ou limítrofe foi $\leq 50\%$ ¹⁴. A avaliação avançada da função pulmonar (Masterscreen Body, Mijnhardt / Jäger, Würzburg, German) foi realizada para obter volumes e capacidades pulmonares estáticas e dinâmicas, conforme demonstrado no estudo I e o critério adotado para confirmar o diagnóstico da DPOC foram os critérios da GOLD (relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 0,70$) ¹⁵. Para a análise da composição corporal, os pacientes realizaram uma análise por bioimpedância (InBody 720, InBody, Seul, Coreia) após 4 horas de jejum total, seguindo as orientações: vestimentas leves sem a presença de metal (botões, fechos), não usar acessórios com metal (anéis, colares, pulseiras, brincos, cintos, etc), esvaziar a bexiga antes da medida. Durante a mensuração da composição corporal, os pacientes se mantiveram em posição ortostática, sem poder fazer movimentos, posicionados conforme a figura 2.



Figura 2. Análise da composição corporal por bioimpedância.

Teste de exercício cardiopulmonar

Todos os pacientes foram submetidos a um TECP máximo ou sintoma limitado em um cicloergômetro de frenagem eletrônica (Corival Recumbent, Lode, Groningen, Holanda) usando o sistema de ergoespirometria Oxycon Mobile (Mijnhardt / Jäger, Würzburg, alemão). O protocolo do TECP começou com 5 minutos de coleta de dados em repouso, seguido da fase de aquecimento sem carga durante 1 minuto, com um incremento subsequente de 5 a 10 watts a cada minuto (protocolo de rampa)¹⁶. Os pacientes foram instruídos a pedalar na cadência de 60 rotações por minuto e o incremento da carga de trabalho (CW) foi selecionado individualmente de acordo com a tolerância ao exercício relatada. O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), a produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) e a ventilação (\dot{V}_E) de cada respiração foram registrados a cada respiração e exportadas em médias de 20 segundos.

Durante o TECP, monitorizou-se a FC, o ECG de doze derivações, a PA e a saturação arterial de oxigênio (SpO_2) medida de forma não invasiva por oximetria de pulso. Os escores de dispneia e fadiga de membros inferiores foram avaliados de acordo com a pontuação da escala de Borg modificada¹⁷.

Crítérios estabelecidos de interrupção do TECP foram seguidos. Angina (pontuação acima de 2 em uma escala de 0-10), arritmias potencialmente fatais, evidência eletrocardiográfica de isquemia, queda na PA sistólica ou saturação arterial de oxigênio $\leq 84\%$ foram considerados para interromper o teste¹⁸. As principais variáveis do TECP foram calculadas para todos os pacientes conforme já descrito anteriormente. O $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope foi obtido por meio de análise de regressão linear¹⁹. Além disso, o slope da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) foi calculado usando a seguinte equação: $\dot{V}O_2 = a \log \dot{V}_E + b$, com a constante 'a' referindo-se à taxa de aumento de $\dot{V}O_2$ ²⁰. A potência circulatória (PC) foi obtida pelo produto do $\dot{V}O_2$ pico pela pressão arterial sistólica no pico do exercício, e a potência ventilatória (PV) foi calculada dividindo-se o pico da pressão arterial sistólica pelo $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope^{21,22}. O duplo produto (DP) foi calculado através da multiplicação da PAS pela FC, já o pulso de oxigênio (PO_2) obtido através da divisão do $\dot{V}O_2$ pela FC^{23,24}.

Seguimento dos pacientes

Todos os pacientes foram acompanhados por 24 meses. O acompanhamento dos pacientes iniciou-se após a realização do TCPE e foi realizado por meio de contato telefônico a cada seis meses (6,12,18, 24 meses), onde o paciente ou cuidador (caso o paciente não pudesse

responder) respondia a um questionário (Apêndice II) de fácil resposta (maioria das questões eram sim ou não) com 5 questões referentes à ocorrência de eventos cardiopulmonares como exacerbações de doenças, piora ou melhora de sintomas, hospitalizações por causas cardiopulmonares [infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral, cirurgia cardíaca ou pulmonar], necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, e óbito. A data do evento foi registrada em um banco de dados, bem como tempo de internação, data da alta ou data do óbito.

Análise estatística

O cálculo amostral (GPower 3.1- Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha) foi realizado utilizando-se o $\dot{V}O_2$ obtido em estudos pilotos previamente realizados em nosso laboratório com indivíduos com diagnóstico de IC e DPOC. A partir do cálculo amostral, 42 sujeitos, 14 para cada grupo, foram necessários para atingir poder estatístico suficiente ($1-\beta$ err prob) de 0,80. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. As variáveis descritivas foram expressas em média \pm desvio padrão, quando a distribuição normal, ou mediana e interquartil, quando a distribuição não normal. Variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado. A ANOVA one way foi usada para comparar medidas antropométricas, medidas de função cardíaca e pulmonar e variáveis do TECP.

A ANOVA two way foi usada para comparar as respostas dos exercícios entre os grupos em diferentes momentos do exercício. As relações entre as medidas coletadas no estudo foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson, cujas forças de correlação foram classificadas como trivial= $<0,1$, pequena= $0,30-0,50$; forte= $0,50-0,70$, muito forte= $>0,70-0,90$, e quase perfeita= $> 0,90$ ²⁵. A análise da ocorrência dos eventos: número de exacerbações da doença, número de hospitalizações por causas cardiopulmonares no período, surgimento de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), cirurgia cardíaca ou óbito por causa cardiopulmonar foi avaliada pela análise de sobrevivência de Kaplan-Meier com os grupos sendo comparados através do teste de Log-rank. Um valor de $p <0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (IBM, Armonk, New York) e PRISM 9.0 (GraphPad, San Diego, Califórnia).

RESULTADOS

Características clínicas e antropométricas

A **Figura 2** demonstra que a prevalência da coexistência de IC e DPOC na população estudada foi de 20%. Dos 25 pacientes incluídos no grupo IC+DPOC, apenas 18 pacientes (72%) tinham diagnóstico prévio da sobreposição, enquanto 7 (28%) pacientes foram diagnosticados com sobreposição após a realização do ecocardiograma ou avaliação da função pulmonar em nosso estudo. Estes 7 pacientes foram encaminhados para otimização da medicação e, após 3 meses, voltaram para completar a coleta de dados do estudo.

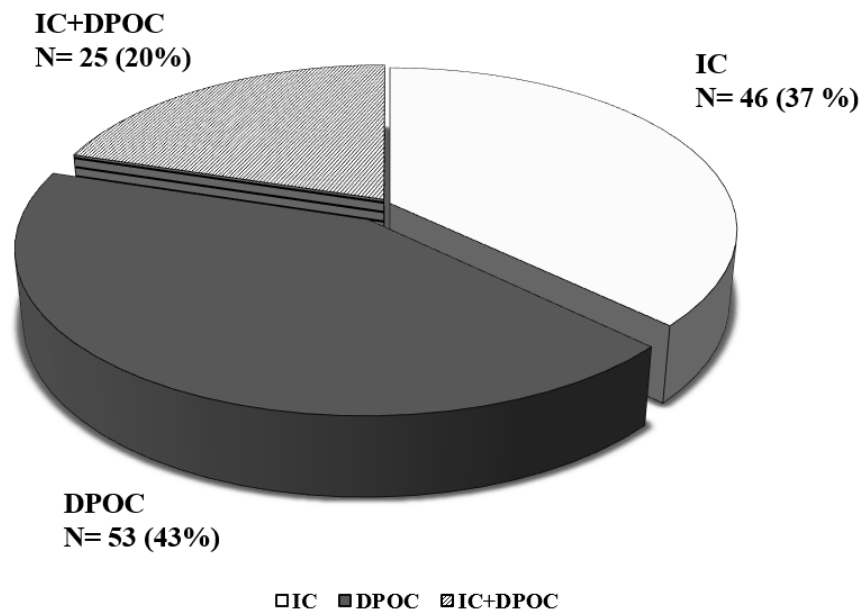


Figura 2: Prevalência de sobreposição de pacientes com IC+DPOC na população estudada. IC: insuficiência cardíaca, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

As características dos pacientes foram reportadas na **Tabela 1**. Diferenças significativas foram encontradas para a maioria das variáveis antropométricas e clínicas entre os grupos. A maioria dos pacientes em ambos os grupos, eram do sexo masculino, sendo que os pacientes nos grupos DPOC e IC+DPOC eram mais velhos. Em relação à função cardíaca, como esperado, os pacientes com DPOC apresentaram função sistólica preservada, enquanto os grupos IC e IC+DPOC demonstraram níveis semelhantes de disfunção sistólica quando comparamos a FEVE, no entanto, em relação ao estadiamento da doença, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos IC e IC+DPOC. Também encontramos no valor da onda E da válvula mitral entre os grupos IC e DPOC.

Como esperado, pacientes com DPOC e IC+DPOC evidenciaram distúrbio ventilatório obstrutivo. A frequência de pacientes no estágio 2 de acordo com as diretrizes GOLD foi maior no grupo DPOC, enquanto a maioria da amostra no grupo IC+DPOC eram estadiados na fase leve da doença. Pacientes IC apresentaram menores volumes pulmonares estáticos quando comparados ao grupo DPOC; também foram encontradas diferenças no volume residual (VR), % da CPT predita e DLCO.

Em relação as comorbidades avaliadas, o grupo IC foi o mais afetado, sendo a hipertensão a comorbidade mais frequente.

Tabela 1- Características antropométricas e clínicas dos sujeitos estudados.

<i>Variáveis</i>	IC N= 46	DPOC N= 53	IC+DPOC N= 25	p
Idade, anos	60 ± 8	65 ± 7*	68 ± 7*	<0,000
Sexo, M/F (n)	32/14	37/16	25/0	0,007
Altura, m	1,66 ± 0,93	1,66 ± 0,26	1,75 ± 0,1*#	<0,000
Peso, kg	80 ± 16	69 ± 15*	71 ± 14	0,003
IMC, kg/m ²	29 ± 6	25 ± 4*	25 ± 4*	0,002
Massa magra, %	50 ± 10	42 ± 8*	48 ± 9	0,02
Massa livre de gordura, %	53 ± 10	45 ± 8*	51 ± 10	0,01
Gordura corporal, %	26 ± 9	20 ± 9	19 ± 8	0,06
Proteínas, %	10,4 ± 2	8 ± 1*	10,1 ± 2	0,02
Minerais, %	3,6 ± 0,7	2,9 ± 0,5*	3,4 ± 0,7	0,005
Função cardíaca				
Fração de ejeção, %	40 ± 7	70 ± 8*	38 ± 8#	<0,000
Classificação da disfunção sistólica de VE, Leve/Moderada/Grave, (n)	26/17/3	-	10/11/4	<0,000
Volume indexado de AE, ml/m ²	39 ± 18	36 ± 13	44 ± 11	0,21
Onda E da válvula mitral, cm/sec	76 ± 24	63 ± 14*	68 ± 25	0,03
Onda e' da válvula mitral, cm/sec	7 ± 2	9 ± 2	7 ± 5	0,30
Razão E/e', cm/sec	11 ± 7	8 ± 3	10 ± 6	0,11
DVD, mm	33(30-44)	32(25-37)	33(31-41)	0,14
Função pulmonar				
VEF ₁ , L/s	2,55 ± 0,7	1,38 ± 0,9	2,00 ± 0,6	0,49
VEF ₁ , % predito	84 ± 20	54 ± 21*	65 ± 25*	<0,000
CVF, L/s	3,31 ± 0,9	2,80 ± 2	3,40 ± 0,8	0,65
CVF, % predito	89 ± 16	79 ± 25	87 ± 22	0,05
VEF ₁ /CVF, L/s	0,78 ± 0,7	0,52 ± 0,1*	0,59 ± 0,1*	0,03
VR, L	2,6 ± 1,1	3,9 ± 1,7*	3,3 ± 1,0	0,004
VR, % predito	127 ± 49	203 ± 93*	143 ± 44	<0,000
CPT, L	5,2 ± 1,6	6,0 ± 1,7	5,9 ± 1,3	0,19
CPT, % predito	88 ± 24	112 ± 36*	99 ± 30	0,01
VR/CPT	0,48 ± 0,12	0,65 ± 0,15*	0,55 ± 0,11	<0,000
CI, L	1,9 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,3 ± 0,5	0,08
CI, % predito	75 ± 32	70 ± 25	51 ± 19	0,07
DLCO, mL/mim/mmHg	20 ± 5	13 ± 5*	17 ± 6	0,001
DLCO, % predito	82 ± 13	61 ± 23*	72 ± 20	0,002
Estadiamento GOLD, I/II/III/IV	-	7/28/14/4	9/11/5/0	<0,000
Razão maços/anos	40 ± 33	83 ± 77*	59 ± 30	0,005
Classificação funcional				
Escore NYHA, I/II/III/IV	20/20/6/0	-	8/11/6/0	0,70
Escore mMRC, 0/I/II/III/IV	-	10/24/11/4/4	4/12/5/1/3	0,92
Comorbidades				

Hipertensão, n (%)	33	31	22 ^{*#}	0,01
DM, n(%)	15 [#]	2	11 [#]	<0,000
ICo, n(%)	8	5 [*]	5 [*]	0,005
SAOS, n (%)	4 [#]	18	1 [#]	0,001
Dislipidemia, n(%)	19 [#]	8	15 [#]	<0,000
Outras, n (%)	28	23	15	0,19
Comorbidades por pacientes, n (%)	3,2 ± 1	2,0 ± 1 [*]	3,0 ± 1	0,001
Medicamentos				
Betabloqueador, n	46	-	24	<0,000
Broncodilator, n	1 [#]	53	21	<0,000
Anti-hipertensivo, n	38 [#]	50	20 [#]	<0,000
Diuréticos, n	35	40 [*]	24	<0,000

Usado ANOVA uma via para variáveis contínuas e teste qui-quadrado usado para variáveis categóricas; IC: Insuficiência Cardíaca; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; M: masculino; F: Feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; DVD: Diâmetro do ventrículo direito; VEF1: Volume expiratório forçado em 1s; CVF: Capacidade vital forçada; VR: Volume residual; CPT: Capacidade pulmonar total; CI: Capacidade inspiratória; DLCO: Capacidade de difusão do monóxido de carbono; NYHA: New York Heart Association; mMrc: escala modificada do Medical Research Council; DM: Diabetes mellitus; ICo: Insuficiência coronariana; SAOS: apneia obstrutiva do sono. * Diferença significativa (p <0,05) em relação ao grupo IC. # Diferença significativa (p <0,05) em relação ao grupo DPOC. Pacientes que realizaram DLCO: 58 (HF: 28, DPOC: 20, HF + DPOC: 10)

Respostas metabólicas, cardiovasculares e ventilatórias ao exercício

A **Tabela 2** lista as respostas ao TECP e as comparações entre os grupos. A CW e o $\dot{V}O_2$ no pico do exercício foram significativamente menores no grupo IC+DPOC quando comparados ao grupo IC (P<0,05). Respostas ventilatórias semelhantes foram encontradas entre os grupos; entretanto, o grupo DPOC apresentou maiores valores de intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ em comparação aos demais grupos. A potência ventilatória (PV) foi significativamente maior no grupo DPOC quando comparado ao grupo IC+DPOC (P<0,05). Contudo, o grupo DPOC demonstrou um pulso de O₂ significativamente menor em comparação ao grupo IC (P<0,05). A recuperação da FC foi pior no grupo DPOC quando comparada ao grupo IC, e em relação à PA sistólica e diastólica no pico do exercício, o grupo IC+DPOC apresentou menores valores em relação aos demais grupos (P<0,05).

A presença de hipoxemia ao esforço, avaliada pela SpO₂, não diferiu entre os grupos IC e IC+DPOC, porém foi significativamente reduzida no grupo DPOC (P<0,05). A percepção subjetiva de esforço (ou seja, dispneia e fadiga nas pernas) foi maior nos grupos DPOC e IC+DPOC, sendo o principal motivo para o término do teste foi dispneia.

Tabela 2. Comparação entre as respostas do TECP incremental entre os grupos

<i>Variáveis</i>	IC N= 46	DPOC N= 53	IC+DPOC N= 25	<i>p</i>
Carga, Watts	75 ± 32	61 ± 34	54 ± 21*	0,02
Carga predita, Watts	125±27	111±20*	107±25*	0,003
Carga % da predita,	59±21	55±28	51±17	0,38
Respostas metabólicas				
$\dot{V}O_2$ predito, mL.min	1891 ± 352	1625 ± 269*	1586 ± 296*	<0,000
$\dot{V}O_2$ pico, mL.min	1011 ± 414	859 ± 228	806 ± 300*	0,02
$\dot{V}O_2$ % do predito, %	53 ± 16	53 ± 14	51 ± 15	0,81
$\dot{V}O_2$ pico, ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	12,5 ± 3	12,3 ± 3	12,1 ± 3	0,88
$\dot{V}O_2/CW$, mL.min.W	14 ± 4	16 ± 7	15 ± 5	0,20
$\dot{V}CO_2$, mL.min	1127 ± 430	908 ± 371*	732 ± 306*	0,001
RER _{peak}	1,08 ± 0,1	1,04 ± 0,1	1,05 ± 0,09	0,12
Respostas cardiovasculares				
FC _{rep} , bpm	72 ± 10	75 ± 10	79 ± 16	0,09
FC _{máxima} , bpm	168 ± 8	154 ± 7*	151 ± 7*	<0,000
FC _{pico} , bpm	118 ± 21	120 ± 17	110 ± 25	0,13
FC % da máxima	73 ± 12	77 ± 12	72 ± 17	0,25
FC _{rec} , bpm	101 ± 22	110 ± 18	102 ± 22	0,09
ΔFC , bpm	17 ± 17	8 ± 9*	13 ± 18	0,02
PAS _{rep} , mmHg	122 ± 14	133 ± 14*	119 ± 22 [#]	<0,000
PAD _{rep} , mmHg	79 ± 10	83 ± 10	77 ± 11 [#]	0,03
PAS _{pico} , mmHg	190 ± 31	198 ± 28	169 ± 43* [#]	0,003
PAD _{pico} , mmHg	107 ± 15	104 ± 17	97 ± 23	0,08
Pulso de O ₂ , mL/bat	8,5 ± 3	7,1 ± 2*	7,7 ± 3	0,05
DP, bpm.mmHg	22238 ± 6875	24041 ± 5730	19090 ± 7713 [#]	0,01
PC, mmHg.ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	2439 ± 857	2451 ± 741	1987 ± 685 [#]	0,03
Respostas ventilatórias				
\dot{V}_E pico, L.min	43(35-54)	36(28-44)	36(26-51)	0,07
\dot{V}_E/VCO_2 slope	37 ± 10	35 ± 11	38 ± 13	0,51
\dot{V}_E/VCO_2 intercepto, L/minuto	1,0 ± 2	3,0 ± 3*	0,7 ± 2 [#]	0,001
OUES	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,09
PV, mmHg	5,3 ± 1	5,5 ± 1	4,3 ± 1 [#]	0,01
Respostas da troca gasosa				
SpO _{2 rep} , %	96 ± 1	93 ± 2*	95 ± 2 [#]	<0,000
SpO _{2 pico} , %	94 ± 3	87 ± 7*	94 ± 3 [#]	<0,000
Percepção de sintomas				
Escore dispneia, 0-10	4 ± 3	6 ± 2*	6 ± 2*	0,007
Escore fadiga de MMII, 0-10	4 ± 3	3 ± 3	6 ± 3 [#]	0,03
Escore dispneia/ Carga	0,07 ± 0,07	0,13 ± 0,12*	0,15 ± 0,11*	0,004
Escore fadiga/ Carga	0,07 ± 0,07	0,08 ± 0,12	0,13 ± 0,11	0,10

Usado ANOVA uma via; IC: Insuficiência Cardíaca; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; CW: Carga em watts; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; RER: relação de troca respiratória; FC: Frequência cardíaca, PAS: Pressão Arterial Sistólica, PAD: Pressão Arterial Diastólica, DP: Duplo produto; PC: potência circulatória; $\dot{V}E$: Ventilação; $\dot{V}E/ \dot{V}CO_2$ slope: Relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; OUES: relação linear entre consumo de oxigênio e

ventilação minuto, PV: potência ventilatória; SpO₂: saturação periférica de O₂. * Diferença significativa (p <0,05) em relação ao grupo IC. # Diferença significativa (p <0,05) em relação ao grupo DPOC.

O grupo IC demonstrou melhor aptidão cardiorrespiratória em comparação aos demais grupos quando avaliamos diferentes momentos do exercício incremental (**Figura 3**). Do repouso ao pico do exercício, o incremento no $\dot{V}O_2$ e CW foram maiores no grupo com IC em comparação com os grupos DPOC e IC+DPOC.

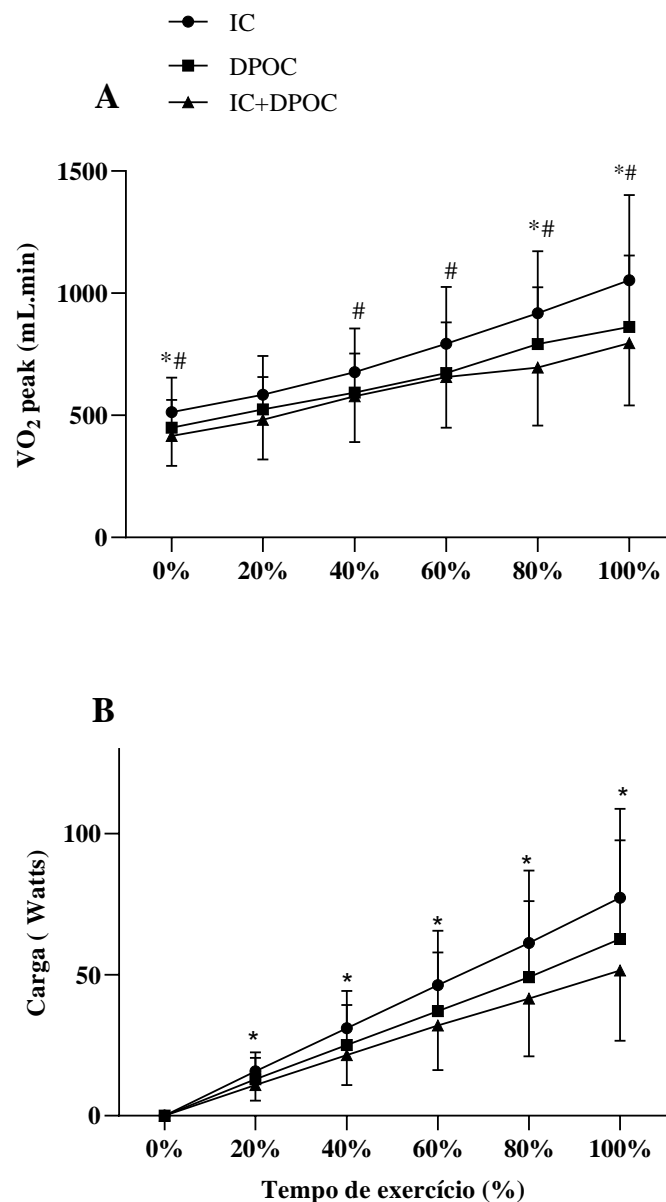


Figura 3. Comportamento do $\dot{V}O_2$ e CW entre os grupos durante o tempo diferentes tempos de exercício. *Diferença significativa (p <0,05) entre IC e IC+DPOC; # Diferença significativa (p <0,05) entre IC e DPOC.

Relações entre medidas de função pulmonar, medidas antropométricas, características clínicas e respostas ao exercício

Associações entre componentes da função pulmonar, medidas antropométricas, características clínicas e variáveis do TCPE foram encontradas na população desse estudo (Figura 4 e 5). Quando inserimos os indivíduos dos três grupos, correlações significativas foram observadas entre a massa magra e o $\dot{V}O_2$ ($r: 0,56$ $p < 0,001$), massa magra e OUES ($r: 0,42$ $p < 0,001$), massa magra e pulso de O_2 ($r: 0,58$ $p < 0,001$), DLCO e CW ($r: 0,51$ $p < 0,001$) e DLCO e PV ($r: 0,40$ $p: 0,002$). Além disso, nos encontramos que o VEF_1 se correlacionou com o $\dot{V}O_2$ ($r: 0,52$; $p < 0,001$) e a CW ($r: 0,62$; $p < 0,001$) no pico do exercício.

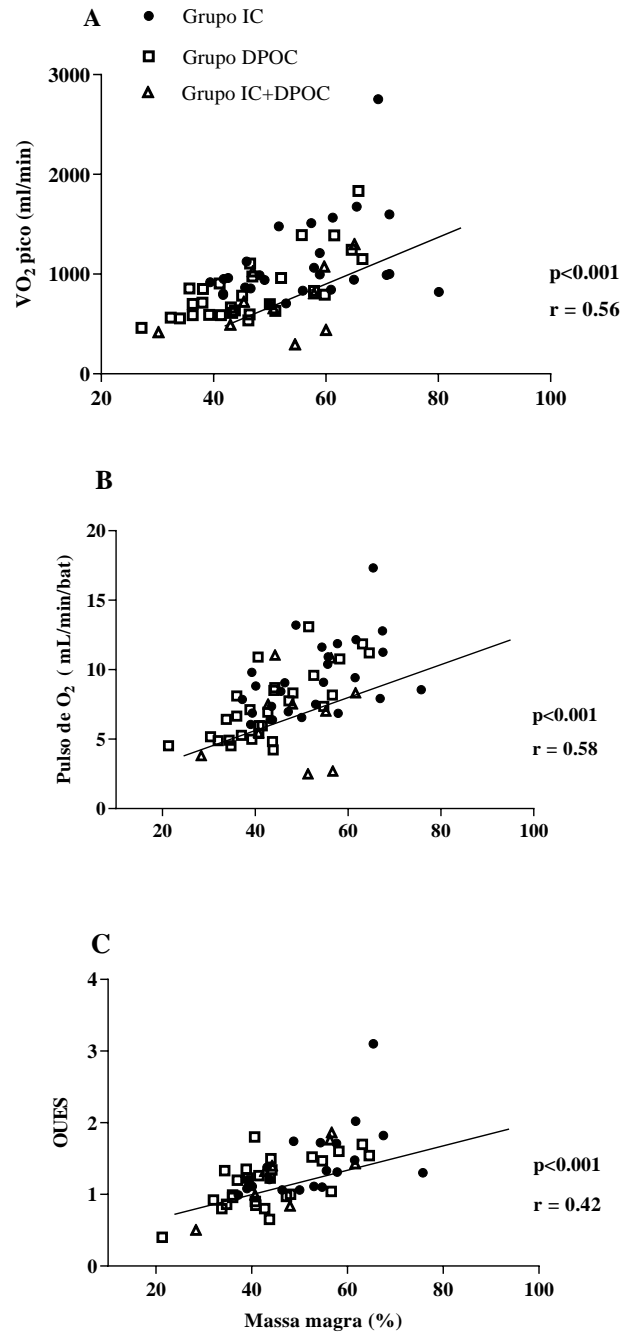


Figura 4. A: Relação entre massa magra e consumo de oxigênio ($\dot{V}\text{O}_2$); B: Relação entre massa magra e pulso de oxigênio; C: Relação entre massa magra e inclinação da eficiência de consumo de oxigênio.

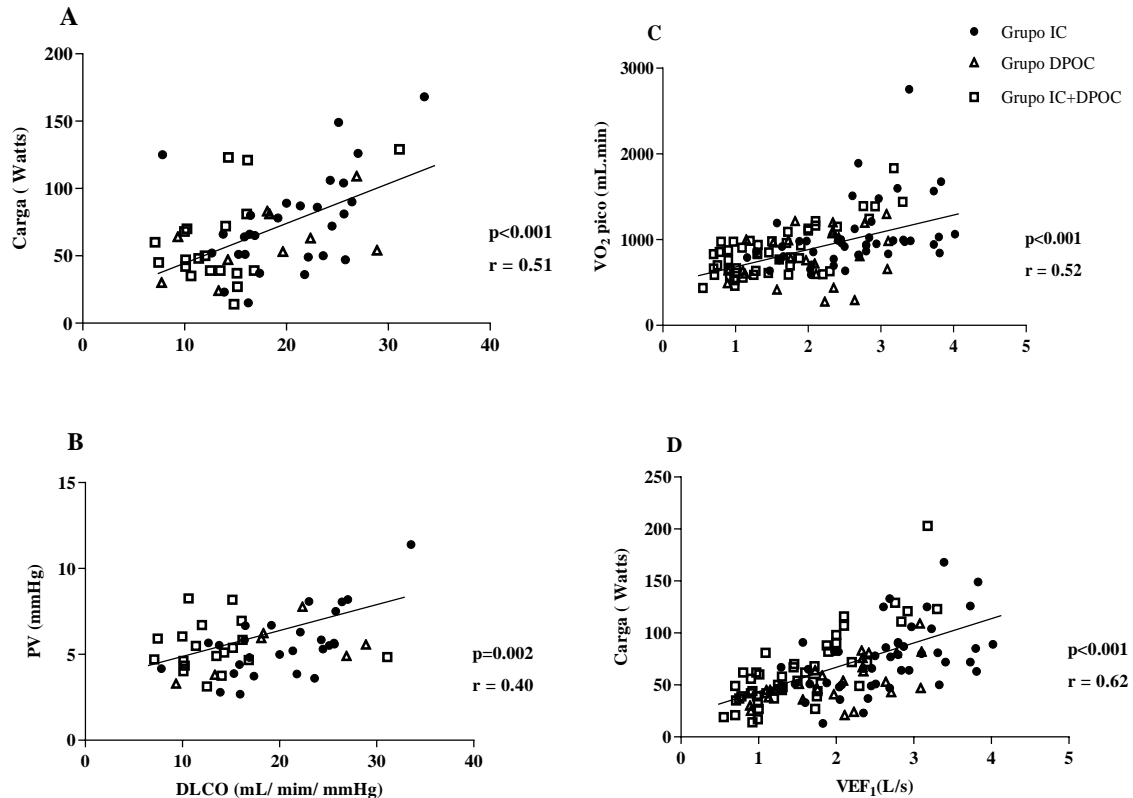


Figura 5. A: Relação entre a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e a carga de trabalho; B: Relação entre DLCO e potência ventilatória; C: Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e o consumo de oxigênio de pico ($\dot{V}O_2$); D: Relação entre VEF₁ e carga de trabalho.

Ocorrência de eventos cardiopulmonares no período de seguimento.

Na tabela 3, podemos observar que a ocorrência dos eventos obtidos não foi diferente entre os grupos.

Tabela 3. Ocorrência de eventos cardiopulmonares durante o período de seguimento.

Desfechos	IC n= 46	DPOC n=53	IC+DPOC n=25	<i>p</i>
Exacerbação das doenças, n (%)	16 (34,7)	20 (37,7)	10 (40)	0,85
IAM, n (%)	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0,07
AVE, n (%)	3 (6,9)	4 (7,5)	1 (4)	0,97
Hospitalização, n (%)	10 (21,7)	13 (28,2)	7 (15,2)	0,40
Óbitos, n (%)	4 (6,5)	5 (9,4)	5 (16)	0,59
Outros, n (%)	9 (19,6)	4 (7,5)	1 (4)	0,07

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; Outros: cirurgia gástrica ou renal ou intestinal; descompensação de doenças não cardiopulmonares.

A figura 6 mostra a análise de Kaplan-Meier em ambos os grupos. Não foram encontradas diferenças nos desfechos cardiopulmonares ao avaliar exacerbações da doença, hospitalizações por causas cardiopulmonares, IAM, AVE ou cirurgia cardíaca/pulmonar (Figura 6A). Em relação à avaliação da sobrevida determinada pela ocorrência de óbitos, pudemos observar que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (Figura 6B).

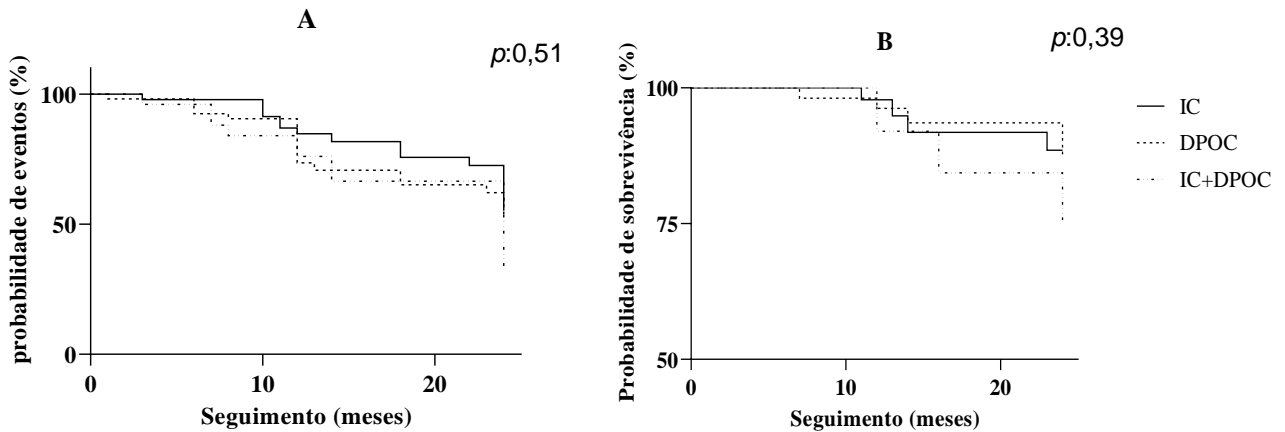


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier. A: ocorrência de eventos cardiopulmonares; B: ocorrência de óbitos.

DISCUSSÃO

Os principais achados da presente investigação envolvendo pacientes com IC, DPOC e a coexistência da IC+DPOC foram os seguintes: 1) a prevalência de sobreposição de IC+DPOC foi de 20% na população estudada. 2) pacientes com IC+DPOC apresentaram maior comprometimento da aptidão cardiorrespiratória, expresso por valores mais baixos nas principais variáveis do TECP; 3) quando os grupos foram contrastados em diferentes momentos de exercício, o grupo IC obteve melhores respostas em comparação com os outros dois grupos, na CW e $\dot{V}O_2$ no pico do exercício; 4) As correlações sugerem que componentes da função pulmonar e características antropométricas podem influenciar as respostas cardiorrespiratórias durante o exercício máximo ou sintoma limitado, 5) após 24 meses de seguimento, não foi evidenciado diferenças na ocorrência de eventos cardiopulmonares e óbitos em ambos os grupos.

O envelhecimento da população é um fenômeno mundial; devido aos problemas de saúde associados ao envelhecimento, uma proporção maior da população global está sob o risco de diagnóstico de doenças crônicas, bem como associação de comorbidades²⁶. A coexistência de IC e DPOC (síndrome de sobreposição) tem sido associada ao aumento da morbidade e diminuição da qualidade de vida, bem como ao maior uso de recursos de saúde e a literatura indica que a prevalência de IC+DPOC é de 10-30% na população mundial^{8,27,28}.

Tem sido demonstrado que a idade, sexo e características antropométricas influencia a aptidão cardiorrespiratória²⁹. Em nosso estudo, esses fatores foram diferentes entre os grupos, sendo que os grupos DPOC e IC+DPOC eram mais idosos que o grupo IC, além disso, a composição corporal foi diferente entre os grupos IC e DPOC. Esses achados podem indicar uma vantagem para o grupo IC, embora os grupos estejam na faixa etária entre 60-70 anos em média. Essas diferenças na faixa etária podem contribuir para uma melhor resposta ao exercício neste grupo^{30,31}.

A FEVE tem sido um importante marcador de sobrevida em pacientes com doenças cardiopulmonares. Foi demonstrado que a idade influencia a função sistólica e, embora não tenham sido encontradas diferenças na FE entre os grupos IC e IC+DPOC, a média de idade do grupo com sobreposição foi maior. Shah et al. avaliaram 18.398 indivíduos com FE reduzida e encontraram que a sobrevida média de pacientes com idade entre 65 e 69 anos foi de 4 anos^{32,33}. Em relação à função pulmonar, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos com DPOC nos valores espirométricos. No entanto, os valores pulmonares estáticos demonstraram que o grupo DPOC possui volumes compatíveis com maior aprisionamento aéreo, e uma pior DLCO. Em geral, a inflamação e as mudanças estruturais nas vias aéreas resultantes da DPOC aumentam as limitações do fluxo expiratório e pioram com o avanço da gravidade da doença. Essa manifestação fisiopatológica é sabidamente relacionada ao grau de limitações na realização de atividades de vida diária e participação em atividades físicas de lazer³⁴.

A associação de comorbidades em indivíduos com doenças cardiopulmonares aumenta o risco de eventos clínicos e mortalidade³⁵. Diferenças significativas para as principais comorbidades avaliadas foram encontradas, especificamente, o grupo com IC apresentou maiores valores médios de comorbidades quando comparado ao grupo DPOC (Tabela 1). Essas comorbidades são no geral os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiopulmonares sendo por muitas vezes o gatilho inicial ou o fator etiológico agravante da doença³⁶.

Já é bem conhecido que pacientes com IC e DPOC apresentam desempenho reduzido ao exercício, devido ao comprometimento da função cardioventilatória e manifestações

sistêmicas que afetam o sistema muscular e cardiopulmonar, aumentando a limitação ao esforço^{37,38}. O TECP permite uma avaliação rigorosa da interação entre deficiências respiratórias causadas por doenças e a redução da capacidade de exercício em indivíduos sob estresse fisiológico, sendo possível verificar qual é o principal fator limitante ao exercício físico³⁹. No presente estudo, o grupo IC+DPOC apresentou menores valores de CW quando comparado ao grupo IC. A associação entre idade avançada, condições intrapulmonares, função cardiovascular prejudicada e perda de força e resistência muscular nesses pacientes leva a desempenho prejudicado durante o exercício e intolerância a altas cargas de trabalho^{40,41}. O $\dot{V}O_2$ é o principal marcador da capacidade aeróbia. Em nosso estudo, encontramos apenas diferenças em valores absolutos; nenhuma diferença foi encontrada para os valores relativos. Uma combinação de fatores leva a uma redução no pico de $\dot{V}O_2$ de pacientes com IC+DPOC: anormalidades ventilatórias que geram ineficiência na captação, mudanças na bomba cardíaca que levam à entrega prejudicada e mudanças na composição das células musculares que contribuem para reduzir a utilização de oxigênio^{42,43}.

Uma avaliação abrangente de várias medidas obtidas no TECP permite uma avaliação mais robusta da aptidão cardiorrespiratória⁴⁴. O pulso de O_2 é um forte preditor de gravidade e eventos adverso em doenças cardiopulmonares⁴⁵. Matematicamente, o pulso de O_2 é determinado pelo produto do volume sistólico e diferença arteriovenosa de oxigênio, e mudanças no pulso de O_2 durante o exercício sugerem alterações no volume sistólico⁴⁶. No presente estudo, observamos que o grupo IC, quando comparado ao grupo DPOC, apresenta maiores valores de pulso de O_2 . O DP foi significativamente menor no grupo IC+DPOC quando comparado ao grupo DPOC, indicando pior função cardíaca, como esperado neste grupo com sobreposição. A influência da IC no grupo com síndrome de sobreposição pode aumentar o consumo de oxigênio do miocárdio, levando à exaustão da reserva de fluxo sanguíneo coronariano e comprometimento da perfusão miocárdica⁴⁷. Outra variável importante que reflete os componentes centrais e periféricos do trabalho cardíaco é a PC. Nosso grupo com IC+DPOC apresentou valores mais baixos de PC, isso pode ser explicado pelo fato de que a associação das duas doenças leva a função cardíaca reduzida, que durante o exercício de alta intensidade pode gerar à congestão pulmonar, e que, associada a uma maior pressão arterial pulmonar e resistência vascular pulmonar aumenta a incompatibilidade ventilação-perfusão, produzindo ineficiência ventilatória e contribuindo para valores baixos de PC⁴⁸.

Nos últimos anos, variáveis mais complexas derivadas do TECP têm se mostrado fortes variáveis prognósticas, capazes de fornecer informações complementares e superiores em relação ao uso isolado do pico de $\dot{V}O_2$ ⁴⁹. Em nosso estudo, não foram encontradas diferenças

para o slope da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, e todos os grupos demonstraram um valor médio acima do limite de normalidade (ou seja, > 30), observando assim um pior prognóstico para esses pacientes. Arena et al. acompanharam 213 pacientes cardíacos e descobriram que valores de inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 \geq 34$ associados ao $\dot{V}O_2$ pico $\leq 14 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ foram fortes preditores de hospitalização e mortalidade⁵⁰.

O intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ é um novo parâmetro e, em pacientes com doenças pulmonares, os valores obtidos no TECP aumenta com a gravidade da doença⁵¹. Surpreendentemente, apenas o grupo DPOC apresentou maiores valores de intercepto da $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, sugerindo um aumento do espaço morto durante o exercício, algo que não foi observado em nosso grupo com sobreposição. No entanto, o grupo IC+DPOC apresentou valores reduzidos de PV em comparação ao grupo IC. A PV tem sido estudada como marcador prognóstico em doenças cardiopulmonares^{52,53}. Essa variável reflete o débito cardíaco, a perfusão alveolar, a perfusão periférica e os reflexos quimioaférentes dos músculos esqueléticos, sendo que valores abaixo de 3,5 mmHg indicam pior sobrevida²².

Os volumes pulmonares em repouso influenciam a capacidade de exercício e contribuem diretamente para a ineficiência ventilatória durante o exercício. O aprisionamento aéreo não permite que todo o gás inalado seja exalado, gerando hiperinsuflação que reduz a capacidade inspiratória, influenciando no aumento da capacidade residual funcional (CRF), causando estes os indivíduos respiram mais rapidamente durante o exercício com um volume corrente (VC) reduzido, que associado à baixa complacência pulmonar e fraqueza muscular ventilatória, faz com que esses pacientes esgotem sua reserva ventilatória precocemente no exercício^{54,55}. Nesse contexto, maior atividade neural é necessária para aumentar as contrações musculares, necessárias para gerar ventilação adequada. Esse aumento na direção eferente desses músculos pode contribuir para o desenvolvimento de dispneia, que quando associada a um grande esforço respiratório devido à obstrução e hiperinsuflação severa, gera maior comprometimento da musculatura respiratória⁵⁵.

Desajustes cardiocirculatórios, pulmonares e sistêmicos ocorrem tanto na IC quanto na DPOC e, em indivíduos com sobreposição, esses efeitos são mais pronunciados. A fraqueza muscular é o efeito sistêmico mais comum, pois ocorre em processos crônicos como o que ocorre nas duas doenças. Os efeitos sistêmicos dessas doenças afetam diretamente a função ventilatória, que se manifesta em acentuada intolerância ao exercício, pior estado de saúde e maior mortalidade^{56,57}. No presente estudo, o grupo IC + DPOC apresentou pior percepção dos sintomas, quando comparado ao grupo IC; a percepção de dispneia foi maior e, quando comparada ao grupo DPOC, os valores de fadiga foram maiores.

O grupo com IC apresentou melhores respostas ao exercício incremental quando comparado aos grupos DPOC e IC + DPOC (Figura 3). Acreditamos que o fato do grupo com IC ser composto pela maioria dos pacientes com estadiamento leve refletiu em melhores ajustes fisiológicos ao exercício, além disso, a associação entre idade avançada, condições intrapulmonares, função cardiovascular prejudicada (que mesmo na DPOC está presente) e perda de força e resistência muscular em pacientes com DPOC e IC+DPOC leva a uma maior deterioração da aptidão cardiorrespiratória, fazendo com que esses pacientes não tolerem altas cargas de trabalho e apresentem pior desempenho nos exercícios^{37,58}.

Correlações importantes entre variáveis clínicas, composição corporal e variáveis do TECP foram encontradas neste estudo. É importante notar que a massa magra influenciou moderadamente nas respostas de pulso do O_2 , OUES e $\dot{V}O_2$ nos pacientes estudados. Uma interação adequada entre os sistemas ventilatório, cardiovascular e muscular é um fator determinante para o metabolismo do oxigênio adequado durante o exercício incremental. A doença cardiopulmonar inicialmente leva ao comprometimento dos sistemas pulmonar e cardiovascular, porém, com a progressão da doença, ocorrem alterações na massa magra dessas populações afetando o desempenho muscular durante o exercício. Essas alterações ocorrem devido a fatores como hipóxia, estresse oxidativo, desuso, depleção nutricional, inflamação sistêmica e alterações na morfologia muscular, distribuição do tipo de fibra e metabolismo⁵⁹. Outros achados importantes correlacionam a DLCO e o VEF_1 com pico de $\dot{V}O_2$, CW e VP. Uma função pulmonar prejudicada devido às limitações do fluxo aéreo, aumento das pressões intratorácicas, aumento do volume sanguíneo intratorácico, congestão pulmonar crônica e acúmulo de água extravascular pulmonar tem um efeito direto na resposta cardiopulmonar ao exercício, levando ao aumento da ventilação pulmonar, ineficiência ventilatória e, conseqüentemente, baixo $\dot{V}O_2$ e baixas CW^{8,60}.

Surpreendentemente, não encontramos diferenças entre os desfechos avaliados no seguimento dos pacientes de ambos os grupos. Apesar do grupo IC+DPOC apresentar um maior comprometimento da aptidão cardiorrespiratória, é possível notar que os grupos IC e DPOC também apresentam valores de variáveis cardiopulmonares chaves para as populações estudadas compatíveis com um pior prognóstico e alto risco de eventos adversos no período de 1 a 4 anos de seguimento⁶¹. Sabe-se que as respostas cardiopulmonares e metabólicas estão diretamente associadas a ocorrência de eventos cardiopulmonares, Goulart et al. observou em seu estudo que indivíduos com IC+DPOC com valores de FEVE < 39% e VEF_1 < 1,6 litros, associados a valores de PC < 2383, OUES < 1,3 e $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ > 38 possui maiores chances de hospitalização em um ano de seguimento⁵². Além de que, os avanços no tratamento clínico

farmacológico e não farmacológico de ambas as doenças conjuntamente com a melhoria no acesso a reabilitação cardiopulmonar tem favorecido um melhor manejo de sinais e sintomas controlando a progressão das doenças, reduzindo a ocorrência de eventos cardiopulmonares, morbidade e mortalidade⁶².

Este estudo apresentou algumas limitações inerentes à sua natureza, que considera o rastreamento de pacientes em três ambulatórios (pneumologia e cardiologia) com diagnóstico de pelo menos uma das doenças estudadas e com idade superior a 50 anos. Como o objetivo do presente estudo foi avaliar a coexistência de uma condição com a outra, seria de se esperar que algumas variáveis clínicas fossem diferentes. Nesse contexto, a ausência de indivíduos do sexo feminino no grupo IC+DPOC e a diferença de idade entre os grupos podem influenciar as respostas ao TECP. Porém, para atenuar esse viés, sabendo que algumas variáveis poderiam ser influenciadas pela idade e sexo, realizamos uma análise de regressão linear para verificar a influência nas variáveis do TECP que diferiram. Verificamos que a idade e o sexo tiveram uma fraca influência, porém significativa na CW (R^2 : 0,22 p: 0,000), $\dot{V}O_2$ (R^2 : 0,25 p: 0,000), pulso de O_2 (R^2 : 0,20 p: 0,000) e PC (R^2 : 0,09 p: 0,02).

CONCLUSÕES

Como conclusões, a coexistência de IC+DPOC induz maior prejuízo no desempenho ao exercício quando comparada a pacientes sem doenças sobrepostas, porém a sobreposição de duas doenças não aumentou a probabilidade de ocorrência de eventos cardiopulmonares e óbitos quando comparados a grupos com doenças isoladas no período estudado. O TECP fornece informações importantes para orientar estratégias eficazes para esses pacientes com o objetivo de melhorar o desempenho nos exercícios e a capacidade funcional. Além disso, diante de nossos achados relacionados à função pulmonar, composição corporal e respostas ao exercício, evidenciamos que a massa magra, VEF1 e DLCO influenciam respostas importantes ao exercício.

REFERÊNCIAS

1. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, Lopez Samaniego L, Rodríguez-Mañas L, Bernabei R, Onder G; Joint Action ADVANTAGE WP4 Group. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):659-666.
2. World Health Organization. Cardiovascular disease. Accessed on 6/6/11; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Wittteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9.
6. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014 Feb;32(1):1-8, vii.
7. Dumitru L, Iliescu A, Dinu H, Badea R, Savulescu S, Huidu S, Berteanu M. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? *Maedica (Bucur)*. 2013;8(2):206-13.
8. Neder JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. *Clin Chest Med*. 2019 Jun;40(2):421-438.
9. Wagner PD. Chronic Cardiopulmonary Disease and the Skeletal Muscle. *Respir Care*. 2006:37-40.
10. Borghi-Silva A, Garcia-Araújo AS, Winkermann E, Caruso FR, Bassi-Dibai D, Goulart CDL, Dixit S, Back GD, Mendes RG. Exercise-Based Rehabilitation Delivery Models in Comorbid Chronic Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 13; 8:729073.
11. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e699.
12. Nelson N, Asplund CA. Exercise Testing: Who, When, and Why? *PM R*. 2016;8(3 Suppl):S16-23.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

- Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. e14.
 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir Dis*. 2020; 1:1-141.
 16. Dos Santos PB, Simões RP, Goulart CDL, Roscani MG, Marinho RS, Camargo PF, Arbex RF, Casale G, Oliveira CR, Mendes RG, Arena R, Borghi-Silva A. Eccentric Left Ventricular Hypertrophy and Left and Right Cardiac Function in Chronic Heart Failure with or without Coexisting COPD: Impact on Exercise Performance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16:203-214
 17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
 18. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
 19. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124(2):720-7.
 20. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567-72.
 21. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(10):806-14.
 22. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, Peberdy MA, Ashley E, West E, Daniels KM, Arena R. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):621-6.
 23. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978;57(3):549-56.
 24. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1451.
 25. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th ed. 524 Boston: Houghton Mifflin; 2003.

26. Gijssen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):661-74.
27. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(1):51-8.
28. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8:305-12.
29. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304-13.
30. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, Piepoli MF. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2_suppl):46-51.
31. Brandsma CA, de Vries M, Costa R, Woldhuis RR, Königshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170073.
32. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107(2):346-54.
33. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-2486.
34. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27.
35. Manuel DG, Schultz SE, Kopec JA. Measuring the health burden of chronic disease and injury using health adjusted life expectancy and the Health Utilities Index. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(11):843-850.
36. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
37. Güder G, Rutten FH. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: more than coincidence. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(3):337-46.
38. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2795-803.
39. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007;12(1):12-22.
40. Steinborn W, Anker S. Cardiac cachexia: pathophysiology and clinical implications. *Basic Appl Myol*. 2003; 13:191–201.
41. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-60.
42. Agostoni P, Cattadori G, Bussotti M, Apostolo A. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(2):130-4.
43. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123(6):668-80.
44. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1144-1161.

45. Bhambhani Y, Norris S, Bell G. Prediction of stroke volume from oxygen pulse measurements in untrained and trained men. *Can J Appl Physiol.* 1994;19(1):49-59.
46. Mahler DA, Parker HW, Andresen DC. Physiologic changes in rowing performance associated with training in collegiate women rowers. *Int J Sports Med.* 1985;6(4):229-33.
47. Dini FL, Ghiadoni L, Conti U, Stea F, Buralli S, Taddei S, De Tommasi SM. Coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation with left ventricular wall stress, natriuretic peptides, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):354-60.
48. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2007; 49:366-384.
49. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17(3):115-9.
50. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147(2):354-60.
51. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, Agalbato C, Molle R, Popovic D, Bussotti M, Internullo M, Sciomer S, Bonini M, Alencar MC, Godinas L, Arbex F, Garcia G, Neder JA, Agostoni P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol.* 2015; 189:134-40.
52. Goulart CDL, Dos Santos PB, Caruso FR, Arêas GPT, Marinho RS, Camargo PF, Alexandre TDS, Oliveira CR, da Silva ALG, Mendes RG, Roscani MG, Borghi-Silva A. The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Sci Rep.* 2020;10(1):4309.
53. Dos Santos PB, Simões RP, Goulart CDL, Roscani MG, Marinho RS, Camargo PF, Arbex RF, Casale G, Oliveira CR, Mendes RG, Arena R, Borghi-Silva A. Eccentric Left Ventricular Hypertrophy and Left and Right Cardiac Function in Chronic Heart Failure with or without Coexisting COPD: Impact on Exercise Performance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16:203-214.
54. Arbex FF, Alencar MC, Souza A et al. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD.* 2016 May 12;1-8
55. Cherniack, R.M., Snidal, D.P., 1956. The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO₂. *Journal of Clinical Investigation* 35 (11),1286-1290.
56. Montes de Oca M, Torres SH, Gonzalez Y, Romero E, Hernández N, Mata A, Tálamo C. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100(10):1800-6.
57. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J.* 1991;65(1):20-4.
58. Steinborn W, Anker S. Cardiac cachexia: pathophysiology and clinical implications. *Basic Appl Myol.* 2003; 13:191-201.
59. 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.
60. Alencar MC, Arbex FF, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, Hirai DM, Mancuso F, Berton DC, Borghi-Silva A, Almeida D, O'Donnell DE, Neder JA. Does Exercise Ventilatory Inefficiency Predict Poor Outcome in Heart Failure Patients With COPD? *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(6):454-459.
61. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016.

62. World Health Organization. Innovative care for chronic conditions: building blocks for action. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.

Considerações finais e desdobramentos futuros

A presente tese traz importantes contribuições no esclarecimento do impacto da sobreposição da IC e DPOC nas respostas ao exercício, bem como na ocorrência de desfechos cardiopulmonares durante um período de seguimento desses pacientes. Apesar do estudo extensivo das respostas cardiopulmonares ao esforço através do TECP nas populações de pacientes IC ou DPOC, as evidências a cerca da “síndrome de sobreposição” da IC+DPOC só tem alcançado relevância nos últimos anos. Neste contexto, os motivos que levaram ao desenvolvimento do Estudo I, foi o interesse em entender a influência da geometria hipertrófica excêntrica do ventrículo esquerdo as respostas ao exercício, bem como verificar a relação entre as medidas ecocardiográficas com as variáveis de exercício, já que a ecocardiografia é realizada de forma mais rotineira e de fácil aplicação clínica se comparado ao TECP. Nos referidos estudos evidenciamos que: o diagnóstico combinado de ICC+DPOC induz a maiores prejuízos na aptidão cardiorrespiratória e que as medidas ecocardiográficas da função cardíaca se relacionaram com o desempenho ao exercício podendo ser utilizados como um importante alvo terapêutico na tentativa de melhorar o desempenho no exercício e a capacidade funcional destes pacientes. Ademais, esse é o primeiro estudo que incluiu apenas a hipertrofia excêntrica de ventrículo esquerdo (considerada uma fase mais avançada da IC), na tentativa de promover uma melhor homogeneidade da função cardíaca da população estudada.

Adicionalmente, o estudo II trouxe a comparação entre o diagnóstico da sobreposição da IC+DPOC com o diagnóstico das doenças isoladas, fortalecendo ainda mais a hipótese de que a coexistência das duas doenças trás implicações mais graves na capacidade ao exercício, no entanto, o seguimento desses pacientes, realizado no estudo II, foi fundamental para elucidar os questionamentos a cerca da ocorrência de desfechos cardiopulmonares nas três populações, esclarecendo desta forma, que em um período de até 24 meses de seguimento, não foram encontradas diferenças nos desfechos estudados entre os grupos.

Futuramente, acreditamos que mais estudos com maiores períodos de seguimento desses pacientes e a realização anual de todas as avaliações propostas, possam trazer melhores esclarecimentos a respeito da gravidade da sobreposição da IC+DPOC e do declínio funcional que ocorre na população estudada.

Apêndices**Apêndice I- Ficha de avaliação****FICHA DE AVALIAÇÃO**

Data da avaliação inicial: ____ / ____ / ____ Avaliadores: _____

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ ID: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Telefone: () _____ - _____ Celular: () _____ - _____
 Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Sexo: _____
 Raça: _____ Profissão: _____
 Estado civil: _____

DIAGNÓSTICO: _____

Médico: _____

HMA e HP: _____

Encaminhada por: _____

Interrogatório Complementar:

C/P: _____
 TGI: _____
 TGU: _____
 EXT: _____

Ortopnéia: () Sim () Não
 Sibilância: () Sim () Não
 DPN() Sim () Não
 Dor Angionosa() Sim () Não
 Palpitações() Sim () Não
 Edema MMII () Sim () Não
 Perda de Peso () Sim () Não

Escala de dispnéia – () Não tem dispnéia

a) MRC modificado

- () 0- Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos
 () 1- Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira

- () 2- Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade.
 () 3- Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos
 () 4- Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir

b) NYHA

- () Classe I – Ausência de dispnéia durante atividades cotidianas
 () Classe II – Dispnéia desencadeada por atividades cotidianas
 () Classe III – Dispnéia desencadeada em atividades menos intensas que as cotidianas ou em pequenos esforços
 () Classe IV – Dispnéia em repouso

Tabagismo: () Sim () NUNCA FUMOU

Atual () Pgresso ()

Anos/ Maços: _____

Parou há quanto tempo: _____meses_____anos

Ingere bebida alcoólica: Sim() Não () Raramente ()

Se sim: Destilado () Fermentado () Quantidade: Pouca () Média() Grande ()

Frequência _____ x/semana

Massa corporal:

Perdeu peso recentemente? Sim () Não ()

Se sim: Quantos Kg? _____ Obs: _____

Pratica atividade física: Sim () Não ()

Se sim: Qual: _____ Tem orientação médica: _____

Frequência _____ x/semana Quantas horas por dia: _____

Nível: Leve () Moderada () Intensa () Há quanto tempo: _____

DESCOMPENSAÇÃO CARDIOLOGICA: () SIM () NÃO

Quantas no último ano:

Baixo debito () SIM () NÃO

Congestão pulmonar () SIM () NÃO

Congestão Sistêmica (anasarca) () SIM () NÃO

Arritmia () SIM () NÃO

DESCOMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Dispnéia() SIM () NÃO

Volume() SIM () NÃO

Qualidade () SIM () NÃO

CLASSIFICAÇÃO DA EXACERBAÇÃO

()1 ()2 ()3

TRATAMENTO DA EXACERBAÇÃO

CO: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS

ATB: () SIM ()NÃO TEMPO: DIAS CLASSE:

Numero de hospitalizações no ano:

Última hospitalização:

Número exacerbação respiratória no último ano:

Última exacerbação:

ANTECEDENTES PESSOAIS

- Asma na infância
- HAS
- obesidade
- desnutrição
- DM
- osteoporose
- depressão
- Dislipidemia
- Anemia
- Doença Tireoidiana
- Doença Aterosclerótica extracardiaca
- Sedentarismo
- TVP
- SAOS
- ICO
- AVC
- Estresse
- Etilismo
- TEP
- Sequela de tuberculose
- Bronquiectasias
- câncer Qual _____

Você sente dor no peito quando realiza esforço físico?

- Sim Não

Você consegue caminhar uns 6 a 8 quarteirões sem ter que parar para descansar?

- Sim Não

Você consegue subir uma ladeira sem dificuldade?

- Sim Não

Algum médico alguma vez já lhe disse que você não pode praticar atividade física?

- Sim Não

Realizou alguma cirurgia?

- Sim Não

Há quanto tempo? _____

Tem filhos? Sim () Não ()

Há quanto tempo teve o último filho? _____

Medicações em uso:

a) Respiratórios:

- SABA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - SAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - SABA + SAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - LABA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - LAMA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - CI QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - LABA + CI QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - Xantina QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - Inibidor de PD4 QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
 - Outros
-

b) Cardiovascular/ Doses:

- IECA/ATII QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
- BBLOQ QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
- BCCa QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
- Inibidor ALDOSTERNA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
- AMIODARONA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
- NITRATO QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____

- () DIURETICO DE ALÇA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() DIURETICO TIAZIDICO QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() ESTATINA QUAL: _____ DOSE DIARIA: _____
() DIGITAL _____ QUAL: _____

() Outros : _____

EXAME FÍSICO

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ Kg/m²
FC repouso: _____ PA repouso: _____ SapO2 _____ %
Fr.: _____ irpm
Ar ambiente () O2 _____ L/min
Cianose _____
() Turgência jugular _____
AR: _____
Abdome: _____
MMII: _____
Outros achados: _____

Apêndice II- check list usado no seguimento dos pacientes

**CHECK LIST- SEGUIMENTO
PROJETO TEMÁTICO**

DADOS PESSOAIS

Nome do participante: _____

Data da ligação: _____

Quem respondeu o check list? () participante () cuidador

- 1. Durante os 6 últimos meses, o senhor (a) necessitou procurar algum serviço de saúde? Se sim, qual serviço? Por qual motivo? Por quantas vezes?**

() Sim () Não

Por qual motivo? Qual serviço?

- 2. Durante os 6 últimos meses você precisou fazer mudanças nas suas medicações (trocou de medicamento, alterou a dose)? Se sim, qual mudança?**

() Sim () Não

Qual mudança?

- 3. Durante os 6 últimos meses, sua falta de ar continuou igual ou você percebeu alguma mudança? No geral, de 0 a 10 como foi sua falta de ar durante esses 6 meses?**

- 4. Durante os 6 últimos meses, sua fadiga continuou igual ou você percebeu alguma mudança? No geral, de 0 a 10 como foi sua fadiga durante esses 3 meses?**

- 5. Durante os últimos 6 meses, quais as atividades que o senhor fez que mais se sentiu cansado ou precisou parar de fazer por causa da falta de ar e da fadiga?**

Anexos

Anexo I- Parecer do comitê de ética em pesquisa da UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE SEGUIMENTO DOS FATORES LIMITANTES AO EXERCÍCIO FÍSICO E EFEITO DOS RECURSOS ADJUNTOS A REABILITAÇÃO NAS DOENÇAS CARDIORRESPIRATÓRIAS CRÔNICAS - UMA ABORDAGEM MULTICÊNTRICA

Pesquisador: Audrey Borghi Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91088318.7.1001.5504

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.735.830

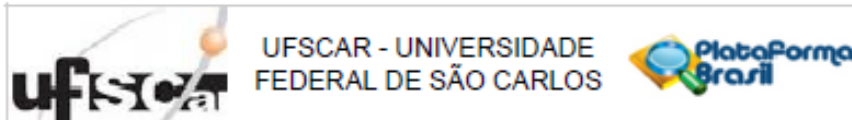
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa temático subdividido em três fases, sendo que as fases 1 e 2 serão um estudo prospectivo, longitudinal, com seguimento de 2 anos, e a fase 3 um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego que será desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da UFSCar. Serão convidados a participar todos os pacientes cadastrados nos 2 ambulatórios (Pneumologia e Cardiologia) do centro de especialidades médicas de São Carlos, pacientes com diagnóstico prévio e/ou presença de sinais e sintomas de DPOC e/ou ICC.

Objetivo da Pesquisa:

FASE 1 - Identificar a coexistência de ICC+DPOC em uma população de pacientes com diagnóstico de DPOC ou ICC estáveis;-Avaliar a presença de outras comorbidades quando da presença de ICC e DPOC.- Avaliar a prevalência e as implicações prognósticas das comorbidades na DPOC e da coexistência da ICC.-Avaliar o impacto da coexistência da DPOC na ICC na capacidade funcional, na qualidade de vida, função cognitiva, na variabilidade da frequência cardíaca e nos biomarcadores sanguíneos.-Avaliar a associação prognóstica da coexistência da DPOC com a ICC e sua associação prognóstica com todas as comorbidades e com a mortalidade durante o seguimento de 2 anos.Fase 2: -Investigar e

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-0683 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 2.735.830

contrastar os determinantes do teste cardiopulmonar (consumo de oxigênio, pressões expiratórias finais de O₂ e CO₂, os índices de eficiência ventilatória e circulatória, a presença de oscilação ventilatória, o pulso de oxigênio e a frequência cardíaca de recuperação) na DPOC+ICC estável bem como o seu poder prognóstico em uma população de pacientes de 4 centros de pesquisa (EUA, Canada, Brasil e Itália). Fase 3: Avaliar os efeitos agudos nas trocas gasosas, nas respostas mecânico-ventilatórias, cardiocirculatórias, na oxigenação muscular e cerebral e na tolerância ao exercício durante uso do bínivel em pacientes estáveis com coexistência de ICC e DPOC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os pacientes, podem fadigar, bem como apresentarem dispneia aos testes de esforço, porém a equipe toda é treinada para lidar com Intercorrências.

Benefícios: Todos os pacientes receberão avaliações do seu estado de saúde gratuitas, além de toda assistência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com relevância para a área de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto datada e assinada adequadamente. O TCLE foi apresentado pelo pesquisador responsável atendendo as recomendações da Resolução 466/2012 em vigência.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado.

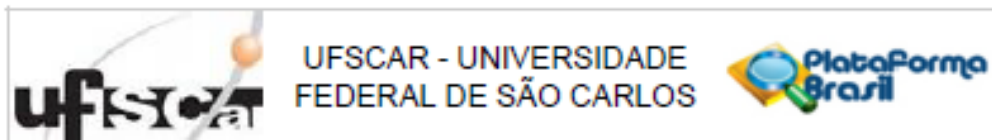
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos recomenda que os pesquisadores responsáveis consultem as normas do CEP e a resolução nº 466 de 2012, disponíveis na página da Plataforma Brasil em caso de dúvidas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1137337.pdf	24/05/2018 17:59:48		Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 2.735.830

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOTEMATICO.pdf	24/05/2018 17:58:22	Cássia da Luz Goulart	Acelto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCE.pdf	24/05/2018 17:54:44	Cássia da Luz Goulart	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_ciencia_CEME.pdf	24/05/2018 17:46:22	Cássia da Luz Goulart	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto_tematico.pdf	24/05/2018 17:45:43	Cássia da Luz Goulart	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerUSE.pdf	22/05/2018 10:40:28	Cássia da Luz Goulart	Acelto
Orçamento	Orcamento.pdf	22/05/2018 08:57:27	Cássia da Luz Goulart	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	22/05/2018 08:46:54	Cássia da Luz Goulart	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 26 de Junho de 2018

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br