



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

---

**MARLUS KARSTEN**

**LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA E EFICIÊNCIA  
CARDIORRESPIRATÓRIA DE INDIVÍDUOS APÓS INFARTO DO  
MIOCÁRDIO RECENTE E/OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
CRÔNICA**

**SÃO CARLOS**

**2011**

**MARLUS KARSTEN**

**LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA E EFICIÊNCIA  
CARDIORRESPIRATÓRIA DE INDIVÍDUOS APÓS INFARTO DO  
MIOCÁRDIO RECENTE E/OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
CRÔNICA**

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

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Aparecida Maria Catai**

**SÃO CARLOS**

**2011**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

K18Lv

Karsten, Marlus.

Limitação ventilatória e eficiência cardiorrespiratória de indivíduos após infarto do miocárdio recente e/ou insuficiência cardíaca crônica / Marlus Karsten. -- São Carlos : UFSCar, 2011.

155 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

1. Fisioterapia. 2. Teste de esforço. 3. Cinética. 4. Frequência cardíaca. 5. Consumo de oxigênio. 6. Hipóxia. I. Título.

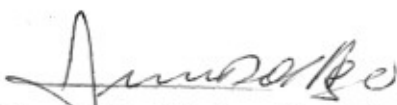
CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)


**Membros da banca examinadora para defesa de tese de doutorado de  
MARLUS KARSTEN, apresentada ao Programa De Pós-Graduação Em  
Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 18 de março de 2011**

**Banca Examinadora:**

  
**Prof.ª Dr.ª Aparecida Maria Catai**  
**(UFSCar)**

  
**Prof. Dr. Michel Silva Reis**  
**(UFSCar)**

  
**Prof. Dr. Pedro Dall'Ago**  
**(UFCSPA)**

  
**Prof. Dr. Mário Augusto Paschoal**  
**(PUC/Campinas)**

  
**Prof. Dr. Fábio de Oliveira Pitta**  
**(UEL)**



# **MARLUS KARSTEN**

## **PRIMEIRO ESTUDO**

### **ETAPA 1**

Ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante testes de exercício em pacientes após infarto do miocárdio recente

*Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients*

### **ETAPA 2**

Cinética do consumo de oxigênio é mais lenta do que a da frequência cardíaca em pacientes após infarto do miocárdio recente

*Oxygen uptake is slower than heart rate on-kinetics in recent myocardial infarction patients*

## **SEGUNDO ESTUDO**

Efeitos do carvedilol nas cinéticas do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em altitude simulada

*Effects of carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude*

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Aparecida Maria Catai**

**SÃO CARLOS**

**2011**

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, com apoio financeiro do CNPq (Processo 483945/2007-2, Edital Universal, e Processo 140238/2008-5, bolsa de doutorado) e da FAPESP (Processo 05/54838-9), e no *Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria* da *Università degli Studi di Milano*, Itália, com apoio financeiro da CAPES/PDEE (Processo BEX 5147/09-3, bolsa de doutorado no país com estágio no exterior).

## DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada ...

Aos meus pais, Odair e Tania, que abriram e mantiveram abertos os caminhos que venho trilhando, com amor, apoio e compreensão;

Aos meus filhos, Leonardo e Henrique, que me estimulam permanentemente a abrir novos caminhos sem esquecer-me do ponto de partida;

Àqueles que acreditam em mim e no meu trabalho;

Àqueles que poderão colher os frutos destes estudos; e

Ao Criador, pela LUZ de todos os dias.

Sou-lhes grato!

*“Feliz daquele  
que transfere o que sabe  
e aprende o que ensina.”*

Cora Coralina

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Catai, que tem contribuído para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, especialmente pelo senso humano e ético que sempre pautaram nossa relação.

Aos companheiros de projetos, coletas, discussões, processamentos, análises, conversas e risadas, que se tornaram meus amigos e parceiros acadêmicos: Victor Neves, Laura Neves, Vinícius Minatel, Thomas Beltrame, Isabella Pissinato, Anielle Takahashi e Michel Reis.

Aos voluntários que acreditaram e confiaram em mim e na equipe de pesquisa, e doaram seu tempo e dedicação ao projeto desenvolvido.

Às Professoras Audrey Borghi-Silva e Ester da Silva, por terem me incentivado durante esse período e me dado o suporte necessário.

Aos amigos e colegas do NUPEF, do “corredor” e de “Pira”, com quem dividi muitas alegrias e angústias; com quem muito aprendi e a quem muito respeito: Alessandra Paiva, Ana Cristina Rebelo, Camila Pantoni, Flávia Caruso, Gabriel Delfino, Juliana Milan, “Leo” Passos, Luciana Di Thomazzo, Marina Nascimento, Natália Perseguini, Nayara Yamada, “Paco” Sendín, Poliana Leite, Renata Mendes, Renata Trimer, Roberta Zuttin, Rodrigo Simões, Ruth Melo, Sílvia Moura, Soraia Jürgensen, Vandeni Kunz, Victor Aquino, Victor Fiorelli, Vinícius Beldi, Vivian Arakelian, Viviane Castello.... e àqueles que, provavelmente, esqueci de incluir na lista.

Aos docentes, coordenadores, funcionários (valeu, Kelly!) e colegas do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia por sempre estarem por perto nas diferentes situações que pude viver nesses quatro anos de UFSCar.

Ao Professor Piergiuseppe Agostoni e equipe do *Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria/Centro Cardiologico Monzino* que carinhosamente me acolheram em Milão, onde tive oportunidade ímpar de desenvolvimento profissional e pessoal, pautados no respeito e admiração mútuos.

Ao Professor José Alberto Neder e equipe do SEFICE/UNIFESP que gentilmente me receberam e proporcionaram momentos de aprendizagem.

Aos Professores Fábio Pitta, Mário Pachoal, Michel Reis, Pedro Dal Lago e Vitor Carvalho, pelas contribuições durante os processos de qualificação e defesa da tese e pela troca de experiências em vários momentos da minha formação acadêmica.

À Adriana, parceira de alegrias, amizade, companheirismo, carinho.... Valeu!

Aos meus irmãos, Marcelo, Rodrigo e Eduardo, às cunhadas, Tati, Carina e Dani, e à Oma (vó) Ruth, pelo apoio e carinho que sempre ofertaram pra mim e aos meus filhos.

Aos meus amigos Darlan Matte, Emmanuel Panizzi, Ideli e Ivani Nogueira, Lucien de Oliveira, Marcus Rodrigues e Poliana Lima, Patrícia Porto, Pedro Pelissari,...

À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro e oportunidades disponibilizadas ao aprimoramento profissional.

## RESUMO

O infarto do miocárdio (IM) e a insuficiência cardíaca (IC) crônica estão entre as doenças cardiovasculares com maior morbidade e mortalidade e caracterizam-se por redução da capacidade de realização de exercício dinâmico. Na IC crônica, os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício têm sido mais amplamente investigados e apresentam complexa interação entre fatores centrais e periféricos, incluindo alterações da função pulmonar, redução da força dos músculos respiratórios e comprometimento da modulação autonômica. Contudo, pouco se sabe em relação à capacidade de exercício em altitude elevada. No IM, principalmente na fase precoce da recuperação pós-alta hospitalar, os fatores responsáveis pela redução da capacidade funcional são pouco conhecidos. Com o propósito de avaliar a limitação ventilatória e a eficiência cardiorrespiratória de indivíduos com IM recente e IC crônica, foram desenvolvidos dois estudos. O primeiro foi realizado em duas etapas e contou com oito homens ( $49 \pm 8$  anos) com IM recente (RMI) não complicado e dez homens ( $48 \pm 9$  anos) aparentemente saudáveis (CG). Todos realizaram prova de função pulmonar (FP), teste de exercício cardiopulmonar em rampa (TECP) e em carga constante (TECC). O TECC foi aplicado em três intensidades, identificadas no TECP, correspondentes ao limiar de anaerobiose ventilatório, 25% acima e 25% abaixo. Inicialmente investigou-se a limitação ventilatória, com emprego da alça fluxo-volume corrente durante o exercício, a estratégia ventilatória e a eficiência ventilatória durante o exercício ( $VE/VCO_2$  slope e OUES). O grupo RMI apresentou menor volume de reserva expiratório em repouso ( $0,9 \pm 0,3$  vs.  $1,8 \pm 0,5$  L;  $p < 0,05$ ) e OUES ( $1836 \pm 470$  vs.  $2695 \pm 258$ ;  $p < 0,01$ ). Além disso, o RMI apresentou limitação ao fluxo expiratório nas três intensidades estudadas, enquanto no CG esteve presente apenas na maior intensidade. Na segunda etapa avaliou-se o comportamento da frequência cardíaca (FC) e do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) no início do exercício dinâmico, em três intensidades, por meio da análise da cinética da resposta destas variáveis. As constantes de tempo ( $\tau$ ) da FC ( $\tau_{FC}$ ) e do  $VO_2$  ( $\tau_{VO_2}$ ) apresentaram comportamento distinto no RMI, sendo que a  $\tau_{VO_2}$  foi mais lenta nas três intensidades. Além disso, a  $\tau_{VO_2}$  do RMI foi mais lenta que a do CG na intensidade moderada. Em conclusão, IM recente não complicado está associado com redução da eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio, lentificação do consumo de oxigênio e limitação ao fluxo expiratório durante exercício dinâmico, mesmo quando não há redução da FP e da força dos músculos respiratórios. No segundo estudo foram realizados TECP e TECC em trinta pacientes com IC crônica (NYHA I-III, 25M/5F;  $59 \pm 10$  anos; FEVE= $39,6 \pm 7,1\%$ ) em uso de carvedilol. O TECC foi aplicado em intensidade equivalente a 50% da máxima do TECP em condições de normóxia e hipóxia, a fim de simular altitude de 2000 metros. Com o propósito de identificar o efeito do carvedilol sobre a resposta da FC e do  $VO_2$  ao exercício moderado em normóxia e hipóxia, avaliou-se a cinética destas variáveis na fase inicial do exercício dinâmico, bem como a resposta das mesmas durante o TECC. O  $VO_2$  foi 20% maior em hipóxia, a  $\tau_{VO_2}$  foi mais rápida em hipóxia e a  $\tau_{FC}$  foi mais rápida em normóxia. Dez pacientes que apresentaram  $\tau_{VO_2}$  mais lenta em hipóxia mostraram maior incremento da FC no TECP, o que sugere menor bloqueio funcional dos receptores beta. A  $\tau_{VO_2}$  mais rápida em hipóxia pode estar relacionada ao efeito periférico do carvedilol, mediado pelos receptores alfa e beta.

**Descritores:** Teste de exercício. Exercício aeróbio. Cinética. Beta-bloqueadores. Hipóxia.

## ABSTRACT

Myocardial infarction (MI) and chronic heart failure (CHF) are among the cardiovascular diseases with high morbidity and mortality and both conditions are characterized by reduced ability to perform dynamic exercise. In CHF, the mechanisms responsible for exercise intolerance has been most widely investigated. There is a complex interaction between central and peripheral factors, including changes in lung function, reduced respiratory muscle strength and impaired autonomic modulation. However, little is known about their capacity to exercise at high altitude. The responsible factors to the functional capacity reduction in IM are unclear, especially in the early phase of recovery after hospital discharge. In this sense, two studies were developed with the purpose of assessing ventilatory limitation and cardiorespiratory efficiency in subjects with recent myocardial infarction and chronic heart failure. The first was developed in two stages and involved eight men ( $49 \pm 8$  years) with uncomplicated recent MI (RMI) and ten men ( $48 \pm 9$  years) apparently healthy subjects (CG). All patients underwent pulmonary function (PF), cardiopulmonary exercise testing on a ramp (CPX) and constant load (TECC) protocol. TECC was applied at three intensities, identified in CPET, corresponding to ventilatory anaerobic threshold, plus 25% and minus 25%. At the initial step we investigated the ventilatory limitation, with exercise tidal flow-volume loop, the breathing strategy and ventilatory efficiency during exercise ( $VE/VCO_2$  slope and OUES). The RMI group presented lower expiratory reserve volume ( $0.9 \pm 0.3$  vs.  $1.8 \pm 0.5$  L;  $p < 0.05$ ) and OUES ( $1836 \pm 470$  vs.  $2695 \pm 258$ ;  $p < 0.01$ ) when compared to the CG. RMI group also demonstrated EFL during all three CWETs, whereas the CG presented EFL only during the higher intensity. In the second step we evaluated the heart rate (HR) and oxygen uptake ( $VO_2$ ) responses at the beginning of dynamic exercise at three intensities, through the kinetics' analysis. The RMI time constants ( $\tau$ ) of HR ( $\tau_{HR}$ ) and  $VO_2$  ( $\tau_{VO_2}$ ) showed different response, because the  $\tau_{VO_2}$  was slower than  $\tau_{HR}$ . When compared to the CG, RMI presented slower  $\tau_{VO_2}$  at moderate workload. In conclusion, recent uncomplicated MI is associated with reduction in oxygen uptake ventilatory efficiency, slowing of  $\tau_{VO_2}$  and ventilatory limitation at dynamic exercise, even when there is no reduction in PF and respiratory muscle strength. In the second study, thirty CHF patients (NYHA I-III, 25M/5F;  $59 \pm 10$  years,  $LVEF = 39.6 \pm 7.1\%$ ) treated with carvedilol were underwent to CPET and CWET. CWET was applied at 50% of the peak workload reached at CPET, in normoxia and hypoxia, to simulate a 2000 meters altitude. To identify the effect of carvedilol on the response to moderate exercise in hypoxia, we evaluated the kinetics of HR and  $VO_2$  at the initial stage of dynamic exercise and the response of these variables during the CWET. The  $VO_2$  was 20% higher in hypoxia, the  $\tau_{VO_2}$  was faster in hypoxia and the  $\tau_{HR}$  was faster in normoxia. Ten patients, who lowered  $\tau_{VO_2}$  in hypoxia had greater HR increase during maximal CPET, suggesting lower functional betablockade. The faster  $\tau_{VO_2}$  in hypoxia is likely due to a peripheral effect of carvedilol mediated either by  $\beta$ - or  $\alpha$ -receptor.

**Keywords:** Exercise test. Aerobic exercise. Kinetics. Beta-blockers. Hypoxia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Primeiro Estudo – Etapa 1

- Figura 1. Ilustração do fluxo de exclusão e descontinuidade dos sujeitos no protocolo de pesquisa. RMI: grupo de infartados recentes; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal..... 27
- Figura 2. Ilustração do protocolo do teste de exercício em carga constante (TECC), com identificação de: prova de função pulmonar (PFP) pré e pós-TECC; períodos de repouso (1 min), aquecimento (4 min), TECC (10 min), manobras ventilatórias (CI e FVLex - 4 min), e recuperação ativa (1 min) e passiva (2 min). O TECC foi aplicado nas intensidades moderada (MOD) e alta (AI-1 e AI-2)..... 30
- Figura 3. Ilustração da alça fluxo-volume corrente em repouso (VC) e em exercício (FVLex) plotadas dentro de máximas alças fluxo-volume (MAFV) de dois sujeitos representativos dos grupos RMI (A) e GC (B) durante TECC na intensidade AI-1. A limitação ao fluxo expiratório (LFE) foi definida como o percentual do ramo expiratório da alça fluxo-volume corrente durante o exercício que alcançava ou ultrapassava a MAFV obtida na prova de função pulmonar pré-TECC..... 31

### Primeiro Estudo – Etapa 2

- Figura 1. Ilustração do fluxo de exclusão e descontinuidade dos sujeitos no protocolo de pesquisa. RMI: grupo de infartados recentes; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal..... 48
- Figura 2. Comparação intergrupos (intensidades) e intragrupos (parâmetros e intensidades) da cinética *on*. Valores de Tau observados nos testes de exercício em carga constant (TECC) realizados em esteira rolante, em intensidade moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC)..... 55
- Figura 3. Ilustração do ajuste médio da cinética *on* do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e da frequência cardíaca (FC), nos testes de exercício em carga constant (TECC) realizados em esteira rolante, em intensidade moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC)..... 56

### Segundo Estudo

- Figura 1. O consumo de oxigênio ( $VO_2$ , média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e hipóxia (colunas brancas) em diferentes momentos (tempo) do teste de exercício cardiopulmonar com carga constante..... 72
- Figura 2. A frequência cardíaca (FC, média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e hipóxia (colunas brancas) em diferentes momentos (tempo) do teste de exercício cardiopulmonar com carga constante..... 72
- Figura 3. Tau ( $\tau$ ) do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e da frequência cardíaca (FC) (média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e de hipóxia (colunas brancas), durante o teste de exercício cardiopulmonar em carga constante..... 74

## LISTA DE TABELAS

### Primeiro Estudo – Etapa 1

Tabela 1.	Idade, intervalo de tempo entre infarto do miocárdio e avaliação clínica, comorbidades, características antropométricas e funcionais dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	33
Tabela 2.	Parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em esteira rolante com protocolo em rampa, no limiar de anaerbiose ventilatório (LAv) e no pico do exercício (Pico), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	34
Tabela 3.	Parâmetros de eficiência ventilatória obtidos no teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em esteira rolante com protocolo em rampa, dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	35
Tabela 4.	Parâmetros ventilatórios obtidos nos testes de de exercício com carga constante (TECCs), realizados em esteira rolante com protocolo em degrau, nas intensidades moderada (MOD) e alta (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	36

### Primeiro Estudo – Etapa 2

Tabela 1.	Idade, intervalo de tempo entre infarto do miocárdio e avaliação clínica, comorbidades, características antropométricas e características funcionais em repouso e no pico do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em protocolo de rampa em esteira rolante, dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	52
Tabela 2.	Parâmetros da cinética <i>on</i> da frequência cardíaca (FC) e do consumo de oxigênio (VO <sub>2</sub> ) nos testes de exercício com carga constante (TECCs) realizados em esteira rolante, em intensidade moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).....	54

### Segundo Estudo

Tabela 1.	Características dos pacientes estudados.....	69
Tabela 2.	Resultados do teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa.....	71
Tabela 3.	Resultados do teste de exercício cardiopulmonar, em carga constante.....	73
Tabela 4.	Teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa e carga constante. Resultados de acordo com o comportamento da cinética do consumo de oxigênio.....	75
Tabela 5.	Teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa e carga constante. Resultados de acordo com a dosagem do carvedilol.....	76



**LISTA DE ABREVIATURAS**

A	amplitude
AI-1	1ª intensidade alta
AI-2	2ª intensidade alta
ANOVA	<i>analysis of variance</i> ; análise de variância
BL	<i>baseline</i> ; linha de base
BRA	bloqueadores dos receptores da angiotensina II
CI	capacidade inspiratória
CI/CVF	capacidade inspiratória em relação à capacidade vital forçada
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono
CR10	<i>category-ratio scale</i> ; escala de razão e categoria
CVF	capacidade vital forçada
DCV	doença(s) cardiovascular(s)
DP	desvio padrão
ECA	enzima conversora da angiotensina I
ECG	eletrocardiograma; traçado eletrocardiográfico
FC	frequência cardíaca
FC-6ºmin/LAv	FC observada no 6º minuto de cada TECC em relação à FC observada no LAv durante o TECP
FEFmax	fluxo expiratório forçado máximo
FEV <sub>1</sub>	volume expiratório forçado no primeiro segundo
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FIFmax	fluxo inspiratório forçado máximo
FP	função pulmonar
fR	frequência respiratória
FVLex	<i>exercise tidal flow-volume loop</i> ; alça fluxo-volume corrente em exercício
GC	grupo controle, de sujeitos aparentemente saudáveis
IC	insuficiência cardíaca
IM	infarto do miocárdio
IMC	índice de massa corporal
IRV	índice de reserva ventilatória

Killip	classificação clínica de Killip-Kimball
LAv	limiar de anaerobiose, identificado por método ventilatório
LFE	limitação ao fluxo expiratório
MAFV	máxima alça fluxo-volume
MOD	intensidade moderada
n	número; relativo à quantidade
NYHA	New York Heart Association; classificação funcional
O <sub>2</sub>	oxigênio
OUES	<i>oxygen uptake efficiency slope</i> ; eficiência ventilatória para o consumo de O <sub>2</sub>
OUES/kg	eficiência ventilatória para o consumo de O <sub>2</sub> em relação à massa corporal
PE <sub>MÁX</sub>	pressão expiratória máxima
PetCO <sub>2</sub>	pressão expiratória final de dióxido de carbono
PetO <sub>2</sub>	pressão expiratória final de oxigênio
PFP	prova de função pulmonar
PI <sub>MÁX</sub>	pressão inspiratória máxima
RER	<i>respiratory exchange ratio</i> ; taxa de troca respiratória
RMI	grupo de pacientes após infarto do miocárdio recente
TD	<i>time delay</i> ; tempo de atraso
TECC	teste de exercício cardiopulmonar, com protocolo de carga constante
TECP	teste de exercício cardiopulmonar, com protocolo em rampa
VC	volume corrente
VC/CI	volume corrente em relação à capacidade inspiratória
VE	ventilação minuto
VE/VCO <sub>2</sub> <i>slope</i>	relação linear entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação minuto
VO <sub>2</sub>	consumo de oxigênio
VO <sub>2</sub> /Trabalho	relação linear entre o consumo de oxigênio e a carga de trabalho
VO <sub>2</sub> -6 <sup>o</sup> min/LAv	VO <sub>2</sub> observado no 6 <sup>o</sup> minuto de cada TECC em relação ao VO <sub>2</sub> observado no LAv durante o TECP
VO <sub>2</sub> LAv	consumo de oxigênio no limiar de anaerobiose
VO <sub>2</sub> pico	consumo de oxigênio no pico do exercício
VRE	volume de reserva expiratório

VRE/CVF	volume de reserva expiratório em relação à capacidade vital forçada
VRI	volume de reserva inspiratório
VRI/CVF	volume de reserva inspiratório em relação à capacidade vital forçada
VVM	ventilação voluntária máxima
$\Delta$	<i>delta</i> ; intervalo de variação de um parâmetro ou variável
$\tau$	<i>tau</i> ; constante de tempo

**LISTA DE ANEXOS**

Anexo A	Parecer 350/2007 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos.....	95
Anexo B	Comprovante de submissão do manuscrito “Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients” ao Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention .....	97
Anexo C	Manuscrito “Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients”, submetido ao Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.....	99
Anexo D	Manuscrito “Oxygen uptake is slower than heart rate on-kinetics in recent myocardial infarction patients”, a ser submetido.....	123
Anexo E	Manuscrito “Effects of Carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude”, publicado no European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation .....	144
Anexo F	Declarações de estágio no exterior, realizado no Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria do Centro Cardiologico Monzino, vinculado à Università degli Studi di Milano, sob a tutoria do Prof. Dr. Piergiuseppe Agostoni.....	153

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	20
<b>2. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 1</b> .....	<b>23</b>
Ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante teste de exercício em pacientes após infarto do miocárdio recente.....	24
2.1 RESUMO.....	24
2.2 INTRODUÇÃO.....	25
2.3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
2.4 RESULTADOS .....	32
2.5 DISCUSSÃO .....	37
REFERÊNCIAS .....	40
<b>3. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 2</b> .....	<b>44</b>
A cinética do consumo de oxigênio é mais lenta que a cinética da frequência cardíaca em pacientes após infarto do miocárdio recente.....	45
3.1 RESUMO.....	45
3.2 INTRODUÇÃO.....	46
3.3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
3.4 RESULTADOS .....	51
3.5 DISCUSSÃO .....	56
REFERÊNCIAS .....	61
<b>4. SEGUNDO ESTUDO</b> .....	<b>65</b>
Efeitos do carvedilol na cinética do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em altitude simulada.....	66
4.1 RESUMO.....	66
4.2 INTRODUÇÃO.....	67
4.3 MÉTODOS .....	68
4.4 RESULTADOS .....	71
4.5 DISCUSSÃO .....	77
REFERÊNCIAS .....	81
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>84</b>
<b>6. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO</b> .....	<b>87</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>94</b>

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

---

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

---

As doenças cardiovasculares têm sido consideradas a principal causa de morte no mundo e também no Brasil, representando quase 30% do total de óbitos [1]. No Brasil também representam a terceira maior causa de internações. Entre as doenças cardiovasculares, o infarto do miocárdio (IM) continua sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade [2].

Sujeitos que sofreram IM podem apresentar diferentes graus de comprometimento funcional, que se relacionam com a magnitude da disfunção ventricular, a condição clínica geral do paciente, os fatores de risco associados, a terapêutica medicamentosa, entre outros [3]. De modo geral, após o IM os pacientes apresentam redução da tolerância ao exercício, o que pode comprometer a qualidade de vida, a capacidade de trabalho e a socialização [4,5]. Além disso, o sedentarismo pode contribuir negativamente para a evolução clínica e a recuperação pós-IM.

Assim, programas de reabilitação cardiovascular são indicados, com poucas exceções, aos pacientes que tiveram infarto do miocárdio (IM) e objetivam proporcionar condições para melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde e o rápido retorno à vida produtiva e social [3-6]. Embora possam ser aplicadas diversas estratégias para a reabilitação cardiovascular dos indivíduos, a maioria dos programas prioriza o treinamento físico [7].

Assim, para que a participação em um programa de reabilitação cardiovascular seja segura e efetiva, os cardiopatas devem ser submetidos à avaliação e classificação do risco e da capacidade cardiorrespiratória. Enquanto a classificação de risco é baseada num conjunto de procedimentos (anamnese, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma e teste de exercício) [4], a avaliação cardiorrespiratória é preferencialmente obtida com a realização de um teste de exercício cardiopulmonar (TECP), por ser um método não-invasivo de avaliação integrada das respostas fisiológicas ao exercício [4,8,9]. A partir da criteriosa avaliação dos parâmetros metabólicos, cardiovasculares e ventilatórios, obtidos em um TECP, pode-se identificar as diferentes fases metabólicas durante um teste de exercício progressivo [8,9] e caracterizar a presença de limitação ventilatória e eficiência cardiorrespiratória durante o exercício físico [8-17].

O conhecimento dos fatores limitantes à prática de exercícios físicos na fase inicial (~30 dias) do período de convalescença após IM é de grande importância aos profissionais de saúde envolvidos na de reabilitação cardiovascular, tendo em vista a necessidade de prescrição individualizada do programa de treinamento físico. Contudo, entre os poucos estudos realizados após IM [18-21], não foram encontrados estudos realizados neste período de recuperação. Assim, a caracterização desse grupo de pacientes em relação à limitação ventilatória e a eficiência cardiorrespiratória durante o exercício físico permanece pouco conhecida.

Com base no exposto, foi desenvolvido, entre janeiro de 2008 e fevereiro de 2011, um estudo que objetivou a avaliação da limitação ventilatória e da eficiência cardiorrespiratória em indivíduos com infarto do miocárdio recente na fase de convalescença pós-alta hospitalar (Parecer 350/2007, ANEXO A). O estudo, que foi desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, possibilitou, inicialmente, a produção de dois manuscritos apresentados nesta tese.

Na primeira fase do estudo foram empregadas as técnicas de avaliação do *slope* da ventilação em relação ao consumo de oxigênio (OUES) e à produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  *slope*) durante a realização de TECP com carga incremental, e da estratégia respiratória e da limitação ventilatória em TECP com carga constante. Ambas as metodologias não haviam sido previamente aplicadas em pacientes na fase recente do infarto do miocárdio. Esta etapa do estudo gerou o manuscrito intitulado “*Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients*”.

A segunda fase do estudo possibilitou a investigação do comportamento das respostas do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca, por meio da análise da cinética destes parâmetros na fase inicial do exercício realizado em TECP com carga constante. O manuscrito, em função dos resultados observados, foi intitulado “*Oxygen uptake is slower than heart rate on-kinetics in recent myocardial infarction patients*”.

O segundo estudo foi realizado no Laboratório de Fisiopatologia Cardiovascular, vinculado à Università degli Studi di Milano, em Milão (Itália), sob a tutoria do Professor Piergiuseppe Agostoni. Este grupo desenvolve pesquisas com pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica, incluindo estudos referentes à avaliação da limitação ventilatória e da eficiência cardiorrespiratória [22-30]. O estudo desenvolvido em parceria



com o grupo italiano teve como objetivo avaliar a influência de uma droga beta-bloqueadora sobre a eficiência cardiorrespiratória de pacientes com IC crônica submetidos a exercício dinâmico em carga constante na condição de altitude simulada.

Os dados analisados foram obtidos durante a realização de TECP com carga incremental e constante, aplicados para avaliar os efeitos de beta-bloqueadores na eficiência cardiorrespiratória de indivíduos com IC crônica em condição de normóxia e hipóxia. A condição de hipóxia foi empregada a fim de simular a altitude de dois mil metros, frequentemente alcançada pela população italiana, incluindo os pacientes com IC crônica. O estudo, incluído na presente tese, foi publicado com o título: *“Effects of carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude”*.

Os estudos desenvolvidos são apresentados a seguir, em formato de artigo científico, traduzidos para português. Os textos originais, em inglês, encontram-se nos ANEXOS C, D e E.

## REFERÊNCIAS

- [1]. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Global Infobase. Apresenta informações sobre mortalidade global, por regiões e países. Disponível em: <<https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>>. Acesso em 03 fevereiro 2011.
- [2]. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Apresenta informações sobre mortalidade e morbidade. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/midescr.htm>>. Acesso em: 03 fevereiro 2011.
- [3]. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111:369-376.
- [4]. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110:588-636.
- [5]. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(supl. 2): e179-e264.
- [6]. Balady GB, Willians MA, Ades PA et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 2675-2682.
- [7]. Carvalho T. (Ed.). Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86:74-82.
- [8]. Neder JA, Nery LE. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas, 2003. 404p.
- [9]. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of exercise testing and interpretation. 3. ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. 556p.
- [10]. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Sola A et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 249-267.
- [11]. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.

- [12]. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488-503.
- [13]. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N et al. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1443-1448.
- [14]. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 463-438.
- [15]. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 267-272.
- [16]. Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M et al. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circulation J* 2006; 70: 1332-1336.
- [17]. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M et al. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J* 2005; 149: 175-180.
- [18]. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO<sub>2</sub>. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 916-923.
- [19]. Defoor J, Schepers D, Reybrouck T et al. Oxygen uptake efficiency slope in coronary artery disease: clinical use and response to training. *Int J Sports Med* 2006; 27: 730-737.
- [20]. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC et al. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1534-1539.
- [21]. Koike A, Hiroe M, Adachi H et al. Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90;2324-2332.
- [22]. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000; 109:450-455.
- [23]. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P et al. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88: 453-459.
- [24]. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409-1416.
- [25]. Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M et al. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 2002; 122:2062-2067.

- [26]. Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:498-504.
- [27]. Agostoni P, Contini M, Magini A et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:729-735.
- [28]. Agostoni P, Valentini M, Magri D et al. Disappearance of isocapnic buffering period during increasing work rate exercise at high altitude. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15:354-358.
- [29]. Bussotti M, Agostoni P, Durigato A et al. Do maximum flow-volume loops collected during maximum exercise test alter the main cardiopulmonary parameters? *Chest* 2009; 135: 425-433.
- [30]. Agostoni P, Apostolo A, Cattadori G et al. Effects of beta-blockers on ventilation efficiency in heart failure. *Am Heart J* 2010; 159:1067-1073.

## 2. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 1

---

(Versão em português)

- Autores:** Marlus Karsten, Laura Maria Tomazi Neves, Victor Ribeiro Neves, Thomas Beltrame, Ross Arena, Audrey Borghi-Silva, Aparecida Maria Catai.
- Título:** Ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante testes de exercício em pacientes após infarto do miocárdio recente.
- Periódico:** Manuscrito submetido ao Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention (ANEXOS B e C).

## 2. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 1

---

### **Ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante teste de exercício em pacientes após infarto do miocárdio recente.**

#### 2.1 RESUMO

Objetivo: ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório (LFE) durante o exercício dinâmico são encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. No entanto, não se sabe se estas alterações ocorrem logo após o infarto do miocárdio (IM) não complicado em pacientes com função ventricular e pulmonar (FP) preservadas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência ventilatória e LFE durante o exercício dinâmico em indivíduos com FP preservada, que recentemente sofreram um IM não complicado. Métodos: Oito homens ( $49 \pm 8$  anos) com IM recente (RMI) e dez homens aparentemente saudáveis ( $48 \pm 9$  anos) (GC) foram submetidos a uma avaliação da FP, a teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com protocolo em rampa e a três testes de exercício em carga constante (TECC), em intensidades correspondentes ao limiar de anaerobiose ventilatório (LAv), 25% acima e 25% abaixo, identificadas durante o TECP. Durante o TECP, a eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES), a eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  *slope*) e o índice de reserva ventilatória foram avaliados. Durante os TECCs, alças fluxo-volume corrente foram avaliadas para identificar a limitação ao fluxo expiratório (LFE) durante o exercício. Resultados: O grupo RMI apresentou menor volume de reserva expiratório em repouso ( $0,9 \pm 0,3$  vs.  $1,8 \pm 0,5$  L,  $p < 0,05$ ) e OUES ( $1836 \pm 470$  vs.  $2695 \pm 258$ ,  $p < 0,01$ ) em relação ao GC. O grupo RMI também apresentou LFE durante os três TECC, enquanto que o GC apresentou LFE apenas durante o TECC na maior intensidade. Conclusões: IM recente não complicado está associado a ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante o exercício dinâmico, mesmo quando não há redução da função ventricular e pulmonar, bem como quando a força dos músculos respiratórios está preservada em repouso.

**Descritores:** teste de exercício cardiopulmonar; eficiência ventilatória; OUES; alça fluxo-volume; estratégia ventilatória.

## 2.2 INTRODUÇÃO

A capacidade de realizar exercício dinâmico após um infarto do miocárdio (IM) está negativamente afetada por alterações nos sistemas cardiovascular, metabólico e/ou músculo-esquelético [1,2]. Além disso, alterações na mecânica pulmonar, fraqueza dos músculos respiratórios e desequilíbrio entre ventilação e perfusão, entre outros mecanismos, podem também comprometer a resposta ao exercício nestes pacientes [3-7]. Essas últimas alterações têm sido amplamente estudadas em doentes com insuficiência cardíaca (IC) crônica [7-14], uma condição que é frequentemente associada com redução da força muscular respiratória [15-18].

Limitação ao fluxo expiratório e ineficiência ventilatória durante o exercício podem ser avaliadas durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) por diferentes métodos [19-21], como alça fluxo-volume corrente (FVLex) [21-23], eficiência ventilatória para produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$  slope) [24-29] e a eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio (OUES) [29-34]. O uso de todos esses métodos para avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca tem sido comprovada para o fornecimento de informações clinicamente úteis acerca do estado funcional, gravidade da doença e prognóstico [23,25-28,32,33]. Além disso, a análise da estratégia ventilatória tem sido empregada em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca [35,36]. A análise da estratégia ventilatória identifica mudanças no volume pulmonar expiratório final e fornece informações sobre a resposta volumétrica durante o exercício [22].

No entanto, ao nosso conhecimento, poucos estudos nesta área têm sido realizados em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana, particularmente naqueles que sofreram recentemente um IM. Além disso, as poucas pesquisas nesta área só investigaram a eficiência ventilatória [29,31,34]. Até o momento, estes estudos iniciais demonstraram o seguinte: o OUES e o  $VE/VCO_2$  slope estão relacionadas ao remodelamento progressivo do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica, e os índices de ativação neuro-hormonal [29], o OUES está fortemente correlacionado com a captação de oxigênio no pico do exercício ( $VO_{2pico}$ ) [29,31], melhora significativamente após vários meses de treinamento físico [31], e tem valor preditivo positivo em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica [34].

Embora os estudos acima mencionados indiquem a utilidade clínica destes parâmetros, nenhum deles foi realizado logo após um evento cardíaco, no período em que os pacientes retomam as suas atividades de vida diária e são idealmente encaminhados à reabilitação cardiovascular. Portanto, o objetivo primário do estudo foi testar a hipótese de que os indivíduos que sofreram recentemente um IM não complicado, cujas funções ventricular e pulmonar, bem como a força muscular respiratória, estavam preservadas, apresentam limitação ao fluxo expiratório e ineficiência da ventilação durante o exercício dinâmico .

## **2.3 MATERIAIS E MÉTODOS**

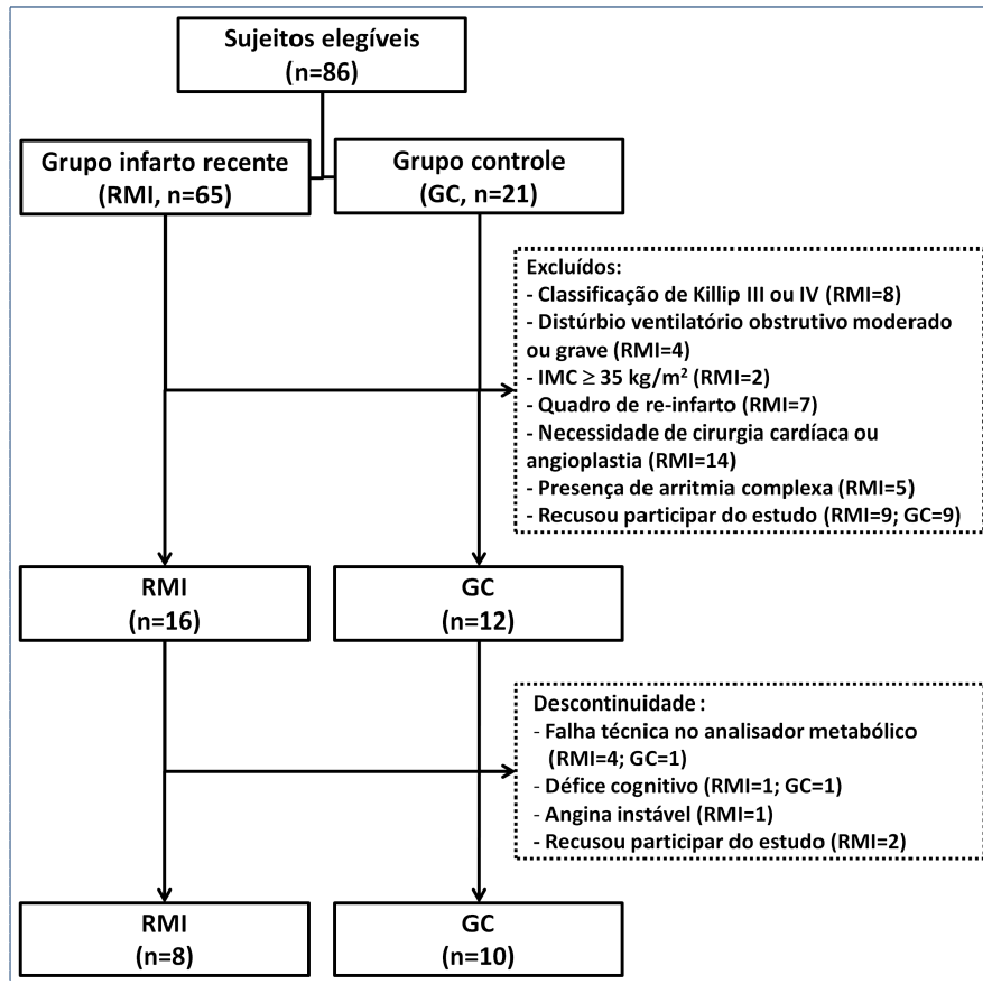
Este estudo observacional transversal foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição local (Resolução 350/2007).

### **Sujeitos**

Sessenta e cinco homens com história recente de IM que tinham sido admitidos na unidade coronariana do hospital local e 21 homens, aparentemente saudáveis, da comunidade local foram convidados a participar do estudo (Figura 1). Dezesesseis dos homens que sofreram IM recente e 12 dos homens aparentemente saudáveis concordaram em participar do estudo. Todos os indivíduos leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, TECP [2], testes de função pulmonar [37] e avaliação das pressões respiratórias máximas [38]. Os valores de referência para a população brasileira foram utilizados para determinar a resposta normal esperada para cada variável [39,40].

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: índice de massa corporal (IMC)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ; diagnóstico passado de quaisquer doenças músculo-esqueléticas, neurológicas, metabólicas, respiratórias ou vasculares; resposta inadequada da pressão arterial sistêmica ou eletrocardiográfica durante TECP; disfunção ventilatória obstrutiva e/ou restritiva de moderada a grave.





**Figura 1:** Ilustração do fluxo de exclusão e descontinuidade dos sujeitos no protocolo de pesquisa. RMI: grupo de infartados recentes; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal.

Dezoito homens designados para os dois grupos completaram todos os componentes do protocolo experimental e foram incluídos na análise final. O grupo IM recente (RMI) incluiu oito homens com história recente (15-45 dias) de IM não complicado (Killip I-II), sem história prévia de IM ou outras doenças cardíacas. O grupo RMI também não tinha participado previamente em um programa de reabilitação cardiovascular. O grupo controle (GC) foi composto por dez homens, aparentemente saudáveis, que atenderam aos mesmos critérios de inclusão e exclusão.

### Procedimentos experimentais

Os procedimentos foram realizados pela manhã no laboratório de fisioterapia cardiovascular, com condições adequadas de temperatura (20-22°C) e umidade relativa do ar

(40-60%), por uma equipe de pesquisadores qualificados. Os procedimentos foram realizados para familiarizar os sujeitos com os protocolos experimentais, pessoal técnico, equipamentos e materiais envolvidos. Os indivíduos foram instruídos a evitar bebidas cafeinadas e alcoólicas, bem como qualquer exercício extenuante no dia anterior, bem como a manhã do protocolo de teste. Eles também foram instruídos a fazer uma refeição leve, pelo menos duas horas antes dos testes. No dia do experimento, os voluntários foram entrevistados e examinados antes dos testes para determinar se eles estavam em boas condições de saúde e tinham dormido apropriadamente na noite anterior, e para verificar se os parâmetros cardiovasculares basais (FC e pressão arterial sistêmica) estavam dentro dos limites normais. Os intervalos entre as avaliações foram de dois a sete dias.

### **Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)**

Um dia antes do TECP, todos os indivíduos participaram de um teste para identificar a sua velocidade máxima de caminhada em esteira, definida como a máxima cadência confortável para andar antes da transição para uma corrida. Este teste consistiu de aumentos de 0,5 km/h a cada 30 s, a partir da velocidade inicial de 2,4 km/h, sem inclinação até que o sujeito informou ao pesquisador ou este percebeu a dificuldade em andar. Neste ponto, a velocidade foi ajustada a uma taxa de 0,1 km/h até o sujeito passar para corrida. O TECP foi realizado em esteira rolante (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brasil) utilizando um protocolo de rampa. O protocolo consistiu de um período de quatro minutos de aquecimento (2,4-3,0 km/h, sem inclinação), seguido por um aumento incremental de três minutos na velocidade, até o limite individual previamente identificado e, em seguida, por um aumento gradual de elevação (0,5 % a cada 15 s). O teste foi encerrado quando o sujeito apresentou sinais e/ou sintomas da fadiga ao exercício máximo. O teste foi seguido por um minuto de recuperação ativa (2,4 km/h, sem inclinação) e dois minutos de recuperação passiva.

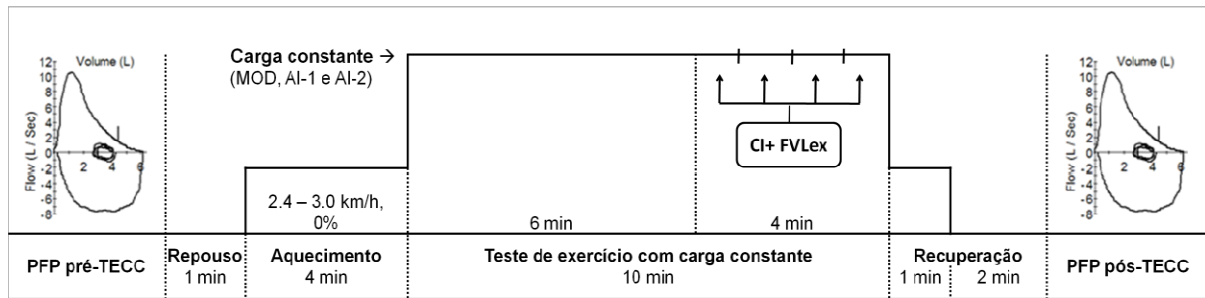
Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram coletados respiração-a-respiração (CPX-D/BreezeSuite 6.4.1, Medical Graphics, St. Paul, EUA) e foram analisados após ajuste por meio de média móvel de oito ciclos respiratórios. O sistema do TECP foi calibrado antes de cada teste, com respeito ao fluxo de ar e aos analisadores de O<sub>2</sub> e de CO<sub>2</sub> [21]. O traçado eletrocardiográfico (ECG) foi monitorado continuamente (Active, Ecafix, São Paulo, Brasil) e a frequência cardíaca (FC) foi registrada pelo sistema de telemetria digital (Polar ® S810i, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Os dados adquiridos de FC foram

transmitidos a um computador para análise posterior. A pressão arterial foi avaliada a cada dois minutos, bem como a percepção subjetiva de esforço, pela escala de Borg (CR10).

Três avaliadores independentes determinaram o limiar de anaerobiose pelo método ventilatório (LAv) [41] e o ponto de compensação respiratória [21]. O maior valor médio do  $VO_2$  observado nos últimos 30 segundos de exercício foi considerado o  $VO_{2\text{pico}}$  [20]. A taxa de troca respiratória (RER), definida como a relação entre  $VCO_2$  e  $VO_2$  [21], e o índice de reserva ventilatória (IRV) [36], expresso de acordo com a ventilação voluntária máxima (VVM) e a ventilação minuto (VE) pela equação:  $IRV (\%) = [(VVM-VE)/VVM] \times 100$ , foram medidos no LAv e no pico do exercício. O OUES [42] e o  $VE/VCO_2$  *slope* [24] também foram calculados a partir do segundo minuto de teste até o ponto de compensação respiratória. Os valores previstos de OUES foram calculados por meio de equação descrita previamente [43].

### **Teste de exercício de carga constante (TECC)**

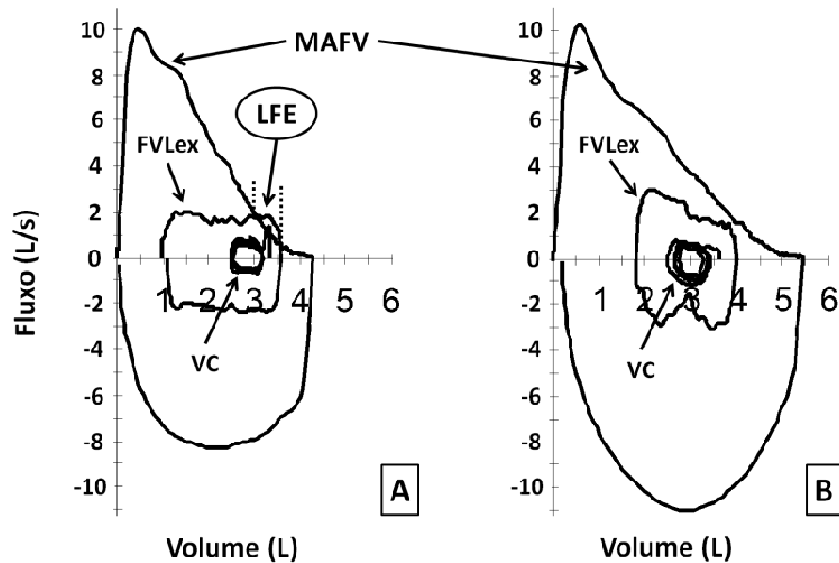
Três testes de exercício em carga de trabalho constante (TECC) foram realizados para avaliar a limitação ao fluxo expiratório (LFE) e a estratégia ventilatória em exercício com diferentes intensidades. O protocolo utilizado foi desenvolvido em nosso laboratório, baseado em um estudo anterior [44] e em estudo-piloto. As cargas de trabalho (velocidade e inclinação) dos TECCs foram relacionadas aos valores de  $VO_2$  no LAv observado no TECP, no LAv menos 25% e acrescido de 25%. Assim, foram empregadas uma carga de trabalho moderada (MOD), correspondendo ao LAv menos 25%, e duas de alta intensidade, correspondentes ao LAv (AI-1) e ao LAv mais 25% (AI-2). Depois de um período de aquecimento, houve um incremento único com a intensidade pré-estabelecida, correspondente a velocidade e inclinação nas intensidades MOD, AI-1 ou AI-2, que foi mantida por 10 minutos. Durante os últimos quatro minutos de cada TECC, as alças fluxo-volume corrente foram medidas. Imediatamente após cada teste havia um período de recuperação. A Figura 2 ilustra as fases do protocolo. Os TECCs foram realizados em ordem crescente de intensidade [44]. Os sujeitos descansavam por 30 a 60 minutos entre cada teste.



**Figura 2:** Ilustração do protocolo do teste de exercício em carga constante (TECC), com identificação de: prova de função pulmonar (PFP) pré e pós-TECC; períodos de repouso (1 min), aquecimento (4 min), TECC (10 min), manobras ventilatórias (CI e FVLex - 4 min), e recuperação ativa (1 min) e passiva (2 min). O TECC foi aplicado nas intensidades moderada (MOD) e alta (AI-1 e AI-2).

### Alças fluxo-volume corrente durante o exercício

A LFE foi avaliada por meio da comparação das alças fluxo-volume corrente durante o exercício (FVLex), obtidas após a realização de manobras de capacidade inspiratória (CI), com a máxima alça fluxo-volume (MAFV) medida antes de cada TECC [22]. As manobras de CI realizadas em intervalos de um minuto durante os últimos quatro minutos do protocolo, foram usadas para posicionar corretamente a FVLex na MAFV. Três FVLex representativas de cada intensidade foram selecionadas e uma curva média destas foi utilizada na análise dos dados. A LFE foi definida como a porcentagem das FVLex expiratórias que atingiam ou ultrapassavam as MAFV obtidas durante a prova de função pulmonar pré-TECC (Figura 3).



**Figura 3:** Ilustração da alça fluxo-volume corrente em repouso (VC) e em exercício (FVLex) plotadas dentro de máximas alças fluxo-volume (MAFV) de dois sujeitos representativos dos grupos RMI (A) e GC (B) durante TECC na intensidade AI-1. A limitação ao fluxo expiratório (LFE) foi definida como o percentual do ramo expiratório da alça fluxo-volume corrente durante o exercício que alcançava ou ultrapassava a MAFV obtida na prova de função pulmonar pré-TECC.

### Prova de função pulmonar

Foram realizadas antes e após cada TECC [37]. Exames pré-TECC permitiram a identificação de variáveis que foram utilizadas como referência para as MAFVs e para comparação com as variáveis obtidas durante TECCs. A prova de função pulmonar pós-TECC foi realizada para avaliar a presença de broncodilatação devido ao exercício [22]. As seguintes variáveis foram analisadas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $FEV_1$ ), CI e volume de reserva expiratório (VRE). Durante os TECCs, foram obtidos valores de CI, volume corrente (VC), frequência respiratória (fR), fluxo inspiratório forçado máximo (FIFmax), fluxo expiratório forçado máximo (FEFmax) e LFE. O volume de reserva inspiratório (VRI) foi obtido pela equação  $VRI = CVF - (VRE + VC)$ . As seguintes razões foram calculadas:  $VRE/CVF$ ,  $VRI/CVF$ ,  $VC/CI$  e  $CI/CVF$ , bem como as variações entre o repouso e o TECC das variáveis VRE ( $\Delta ERV$ ) e CI ( $\Delta CI$ ). Os valores de  $\Delta$  foram utilizados para identificar a estratégia ventilatória.

## **Análise estatística**

O tamanho da amostra foi baseado na análise dos valores de OUES/kg obtidos no estudo piloto (RMI = 4; GC = 4) com  $\beta = 0,8$  e  $\alpha = 0,05$ . Os resultados sugeriram 6 sujeitos em cada grupo. Obtivemos um poder estatístico de 0,92 com RMI = 8 e GC = 10. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Quando a distribuição foi normal, os dados foram apresentados como média e desvio padrão e quando a distribuição não foi normal, eles foram apresentados como mediana, valores máximo e mínimo. Os seguintes testes foram utilizados para a comparação intergrupos: teste t não pareado, Mann-Whitney e o teste exato de Fisher. A ANOVA de um fator (*post-hoc* de Tukey), o Kruskal-Wallis ANOVA (*post-hoc* de Dunn) ou o teste do qui-quadrado foram utilizados para comparação intragrupo. O nível de significância foi fixado em  $p < 0,05$ .

## **2.4 RESULTADOS**

A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos indivíduos estudados. Não houve diferença na idade, parâmetros cardiorrespiratórios em repouso, comorbidades, força muscular respiratória ou características antropométricas, exceto para a estatura. Os testes de função pulmonar revelaram que os valores preditos de VRE no GC foram diferentes dos valores encontrados no grupo RMI, alcançando o dobro daqueles. A diferença de estatura não influenciou os resultados dos testes de FP porque os valores foram corrigidos pelo valor predito. Os sujeitos do RMI tinham função ventricular preservada (8/8), com fração de ejeção superior a 50% de acordo com a ventriculografia; em sua maioria utilizavam doses otimizadas de medicação  $\beta$ -bloqueadora (7/8), hipolipemiantes (7/8), aspirina, (7/8), clopidogrel (6/8) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (3/8).

**Tabela 1:** Idade, intervalo de tempo entre infarto do miocárdio e avaliação clínica, comorbidades, características antropométricas e funcionais dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

	RMI (n=8)		GC (n=10)	
<b>Idade (anos)</b>	49±8		48±9	
<b>Δ tempo (dias)*</b>	37±10		--	
<b>Comorbidades</b>				
História de tabagismo	3 (38%)		1 (10%)	
Hipertensão arterial sistêmica	3 (38%)		1 (10%)	
História familiar de DCV	8 (100%)		8 (80%)	
Diabetes	3 (38%)		0	
Dislipidemia	4 (50%)		3 (30%)	
Sedentarismo	4 (50%)		1 (10%)	
Estresse	6 (75%)		7 (70%)	
<b>Características antropométricas</b>				
Massa corporal (kg)	78,8±10,3		78,9±10,7	
Estatura (m)	1,69±0,06		1,79±0,05 <sup>a</sup>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6±4,3		24,6±3,0	
Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )	1,89±0,11		1,97±0,13	
<b>Características funcionais em repouso</b>				
FC (bpm)	63±13		61±10	
fR (rpm)	15±3		14±1	
<b>Função pulmonar</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>
CVF (L)	4,0±0,5	94±10	5,0±0,7 <sup>a</sup>	102±11
VEF <sub>1</sub> (L)	3,4±0,4	99±13	3,9±0,5	97±9
CI (L)	3,3±0,4	99±14	3,4±0,5	85±12
VRE (L)	0,9±0,3	89±33	1,8±0,5 <sup>a</sup>	201±70 <sup>a</sup>
VVM (L/min)	157±25	111±17	178±26	108±14
<b>Força muscular respiratória</b>				
PI <sub>MÁX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	87±21	73±17	107±27	91±20
PE <sub>MÁX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	126±22	103±19	153±52	121±39

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou valor absoluto (porcentagem) de ocorrência; Δ tempo: intervalo de tempo entre o infarto do miocárdio e a avaliação clínica; DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; fR: frequência respiratória; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI: capacidade inspiratória; VVM: ventilação voluntária máxima; PI<sub>MÁX</sub>: pressão inspiratória máxima; PE<sub>MÁX</sub>: pressão expiratória máxima. \*apenas para o RMI; <sup>a</sup>p<0,05 (teste t não pareado).

## TECP

A Tabela 2 mostra que os sujeitos do RMI alcançaram menor carga de trabalho,  $VO_2$ ,  $VCO_2$  e FC em relação ao GC, tanto em LAV como no pico do exercício. Quando o RMI foi comparado ao GC, a taxa de troca respiratória (RER) foi menor no LAV e superior no pico do exercício, enquanto o IRV foi maior em LAV. O OUES, tanto em valores absolutos como em relação à massa corporal e aos valores preditos foi significativamente menor no grupo de RMI (Tabela 3).

**Tabela 2:** Parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em esteira rolante com protocolo em rampa, no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do exercício (Pico), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

Parâmetros do TECP	LAV		Pico	
	RMI (n=8)	GC (n=10)	RMI (n=8)	GC (n=10)
$\Delta$ tempo (s)	266 $\pm$ 53	391 $\pm$ 143 <sup>a</sup>	641 $\pm$ 67	828 $\pm$ 78 <sup>b</sup>
Velocidade (km/h)	5,9 $\pm$ 0,4	6,8 $\pm$ 0,3 <sup>b</sup>	5,9 $\pm$ 0,4	6,8 $\pm$ 0,3 <sup>b</sup>
Inclinação (%)	2,9 $\pm$ 1,8	6,4 $\pm$ 4,7 <sup>b</sup>	14,5 $\pm$ 4,0	19,1 $\pm$ 1,7 <sup>b</sup>
$VO_2$ (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	13,5 $\pm$ 2,6	19,5 $\pm$ 3,7 <sup>b</sup>	23,6 $\pm$ 5,9	33,2 $\pm$ 3,1 <sup>b</sup>
$VO_2$ (mL.min <sup>-1</sup> )	1053,4 $\pm$ 159,3	1507,2 $\pm$ 212,9 <sup>b</sup>	1827,8 $\pm$ 354,2	2578,6 $\pm$ 270,5 <sup>b</sup>
$VCO_2$ (mL.min <sup>-1</sup> )	914,3 $\pm$ 168,7	1386,2 $\pm$ 224,7 <sup>b</sup>	2148,3 $\pm$ 358,7	2831,5 $\pm$ 330,6 <sup>b</sup>
RER	0,87 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>	1,18 $\pm$ 0,06	1,10 $\pm$ 0,05 <sup>b</sup>
FC (bpm)	98 $\pm$ 9	119 $\pm$ 12 <sup>b</sup>	129 $\pm$ 20	161 $\pm$ 5 <sup>a</sup>
Pulso de Oxigênio (mL/bpm)	10,9 $\pm$ 2,3	12,7 $\pm$ 1,6	14,5 $\pm$ 4,0	16,0 $\pm$ 1,5
fR (rpm)	21 $\pm$ 6	21 $\pm$ 4	33 $\pm$ 4	33 $\pm$ 4
VC (L)	1,31 $\pm$ 0,36	1,79 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>	2,11 $\pm$ 0,36	2,55 $\pm$ 0,53
IRV (%)	83,2 $\pm$ 3,4	78,9 $\pm$ 4,4 <sup>a</sup>	54,6 $\pm$ 9,6	52,7 $\pm$ 12,7
Dispneia (CR10)	0,5 (0,0-3,0)	0,8 (0,0-3,0)	6,0 (3,0-10,0)	5,5 (2,0-10,0)
Fadiga (CR10)	0,0 (0,0-7,0)	0,3 (0,0-2,0)	5,0 (1,0-10,0)	5,0 (0,0-10,0)

Dados apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (mínimo - máximo),  $\Delta$  tempo: intervalo de tempo entre o início do teste e os momentos LAV e Pico;  $VO_2$ : consumo de oxigênio;  $VCO_2$ : produção de dióxido de carbono; RER: taxa de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; fR: frequência respiratória; VC: volume corrente; IRV: índice de reserva ventilatória (VVM-VE/VVM); CR10: escala de razão e categoria de Borg. Teste t não pareado: <sup>a</sup>p<0,05 e <sup>b</sup>p<0,001. RMI versus GC.



**Tabela 3:** Parâmetros de eficiência ventilatória obtidos no teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em esteira rolante com protocolo em rampa, dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

<b>Eficiência ventilatória</b>	<b>RMI (n=8)</b>	<b>GC (n=10)</b>
OUES	1836±470	2695±258 <sup>b</sup>
OUES/kg	24±8	35±5 <sup>a</sup>
OUES (% predito)	70±21	99±17 <sup>a</sup>
VE/VCO <sub>2</sub> <i>slope</i>	30,1±4,9	27,3±4,5

Dados apresentados como média ± desvio-padrão. OUES: oxygen uptake efficiency slope (eficiência ventilatória para o consumo de oxigênio); VE/VCO<sub>2</sub> *slope*: eficiência ventilatória para a produção de dióxido de carbono. Teste t não pareado: <sup>a</sup>p<0,05 e <sup>b</sup>p<0,001. RMI versus GC.

## TECC

Os parâmetros ventilatórios de cada grupo foram comparados entre as três intensidades dos TECCs e entre os grupos para cada intensidade (Tabela 4). Os grupos apresentaram respostas semelhantes quanto à CI e FEFmax. Os valores de VC, fR e FIFmax do GC mostraram variação significativa em cada intensidade, sobretudo entre MOD e AI-2. O VC e FIFmax foram significativamente diferentes em AI-2 no GC em relação ao grupo RMI. O grupo RMI apresentou LFE em todas as três intensidades de exercício submáximo, enquanto no GC houve LFE somente na intensidade AI-2 (Tabela 4).

**Tabela 4:** Parâmetros ventilatórios obtidos nos testes de exercício com carga constante (TECCs), realizados em esteira rolante com protocolo em degrau, nas intensidades moderada (MOD) e alta (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

	RMI			GC		
	MOD (n=7)	AI-1 (n=8)	AI-2 (n=8)	MOD (n=9)	AI-1 (n=9)	AI-2 (n=8)
CI (L)	3,3±0,5	3,3±0,3	3,3±0,5	3,5±0,5	3,5±0,5	3,5±0,7
VC (L)	1,36±0,35	1,81±0,56	1,91±0,48	1,61±0,21	1,98±0,33	2,46±0,50 <sup>bc</sup> *
fR (rpm)	23±6	25±7	31±9	22±3	26±4	28±4 <sup>b</sup>
FEFmax (L/s)	1,30±0,26	1,87±0,33	2,65±0,57 <sup>d</sup>	1,64±0,21 *	2,34±0,50 *	3,11±0,64 <sup>d</sup>
FIFmax (L/s)	1,65±0,30	2,28±0,43 <sup>a</sup>	2,74±0,58 <sup>b</sup>	2,10±0,50	2,75±0,50	3,74±0,63 <sup>d</sup> *
LFE (%)	0 (0-15,9)	0 (0-53,9)	14,1 (0-42,6)	0 (0-0)	0 (0-3,5)	8 (0-34,9) <sup>bc</sup>
LFE (n)	1 (14,3%)	3 (37,5%)	6 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	5 (62,5%) <sup>bc</sup>
VRE (L)	0,90±0,23	0,87±0,25	0,88±0,13	1,58±0,42 *	1,64±0,46 *	1,62±0,39 *
VRE/CVF (%)	22±5	21±5	21±3	31±7 *	32±7 *	32±7 *
VRI (L)	1,90±0,41	1,45±0,47	1,37±0,34	1,85±0,55	1,50±0,36	1,09±0,58 <sup>b</sup>
VRI/CVF (%)	45±5	36±12	33±7 <sup>b</sup>	36±9 *	29±7	20±9 <sup>b</sup> *
VC/CI (%)	42±8	55±14	58±9 <sup>b</sup>	48±10	57±7	70±12 <sup>bc</sup> *
CI/CVF (%)	78±5	79±5	79±3	69±7 *	68±7 *	68±7 *
Δ VRE (L)	0,11±0,25	0,03±0,26	0,01±0,31	-0,10±0,35	-0,05±0,39	-0,07±0,54
Δ VRE (%)	30±73	11±34	48±152	-1±19	1±21	0±30
Δ CI (L)	-0,13±0,26	-0,06±0,25	-0,08±0,32	0,09±0,35	0,05±0,40	0,00±0,59
Δ CI (%)	-4±8	-1±7	-3±10	3±11	3±12	2±17

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou mediana (mínimo - máximo). CI: capacidade inspiratória; VC: volume corrente; fR: frequência respiratória; FEFmax: fluxo expiratório forçado máximo; FIFmax: fluxo inspiratório forçado máximo; LFE: limitação ao fluxo expiratório; VRE: volume de reserva expiratório; VRE/CVF: VRE em relação à CVF; VRI: volume de reserva inspiratório; VRI/CVF: VRI em relação à CVF; VC/CI: VC em relação à CI; CI/CVF: CI em relação à CVF; Δ: variação do parâmetro. ANOVA de um fator, Kruskal-Wallis ANOVA ou teste chi-quadrado: <sup>a</sup>MOD versus AI-1 (p<0,05); <sup>b</sup>MOD versus AI-2 (p<0,05); <sup>c</sup>AI-1 versus AI-2 (p<0,05); <sup>d</sup>entre as três intensidades (p<0,05). Teste t não pareado: \*RMI versus GC (p<0,05).

## 2.5 DISCUSSÃO

O presente estudo indica que os indivíduos que sofreram IM recente não complicados e que apresentam função ventricular e pulmonar preservadas em repouso mostram sinais de ineficiência ventilatória e limitação ao fluxo expiratório durante o exercício dinâmico, independente da intensidade do exercício. Além disso, este estudo mostrou que sujeitos que sofreram recentemente um IM não complicado têm menores valores de VRE quando comparados com indivíduos aparentemente saudáveis.

### **Eficiência ventilatória**

A OUES é um potencial substituto submáximo da capacidade funcional cardiorrespiratória. Ela tem sido utilizada em diferentes condições clínicas [29-34,42], mas não em relação ao IM recente. Nossos resultados mostram que os sujeitos do grupo RMI apresentaram valores reduzidos de OUES,  $VO_2$  no LAV e  $VO_{2pico}$ , o que está de acordo com os resultados de estudos anteriores [29-33,42]. Baixos valores de  $VO_2$  podem estar relacionados com os menores valores atingidos de FC e à limitação funcional do RMI, o que levou este grupo a alcançar o LAV e o pico do esforço em cargas menores.

A OUES reduzida pode estar conectada ao LAV prematuro [31], devido ao menor  $VO_2$  e ao aumento na ventilação, que é potencialmente necessário para compensar a excessiva produção de  $CO_2$  [42]. Como o grupo RMI apresentou maior reserva ventilatória em LAV, pode-se inferir que outros fatores podem ter influenciado a redução OUES nestes pacientes, tais como: a redução da perfusão no tecido intersticial pulmonar e na musculatura respiratória, aumento do espaço morto fisiológico, e insuficiência dos mecanismos de fornecimento e extração de oxigênio nos músculos periféricos [20,31,42,45].

Mesmo sem diferença estatisticamente significativa, o grupo RMI apresentou valores ligeiramente superiores de  $VE/VCO_2$  *slope*, que está relacionada à diminuição da perfusão pulmonar e aumento do espaço morto fisiológico [8,20,24,27]. O grupo RMI também apresentou valores ligeiramente inferiores de pulso de oxigênio, que pode, indiretamente, representar o volume de ejeção sistólica e, conseqüentemente, a disponibilidade de oxigênio periférico [19-21]. Estudos subseqüentes, que investiguem

diretamente os fatores não abordados neste estudo podem esclarecer os processos fisiopatológicos envolvidos na ineficiência ventilatória em pacientes que recentemente tenham sofrido um IM não complicado.

### **Limitação ventilatória e estratégia ventilatória**

Limitação ventilatória durante o exercício foi investigada por meio da análise das FVLex em relação à MAFV. O objetivo foi identificar a LFE, que é caracterizada pela porcentagem das FVLex que atingem ou ultrapassam a MAFV obtida em repouso, bem como avaliar as respostas de outras variáveis ventilatórias durante o exercício. A LFE durante o exercício físico é geralmente associada com hiperinsuflação pulmonar e/ou fraqueza muscular respiratória [4,22], e tem sido investigada em doenças crônicas cardíacas e pulmonares [3,10,23,35].

Nas doenças cardíacas, as causas prováveis da LFE estão relacionados à alterações na mecânica pulmonar, padrão ventilatório e diminuição da força muscular respiratória [10,35]. A força muscular inspiratória é um fator prognóstico na insuficiência cardíaca e é um fator preditivo independente para infarto e morte por doenças cardiovasculares entre os idosos [5,6,12]. Em nosso estudo, entretanto, nenhum paciente apresentou fraqueza muscular respiratória em repouso e não houve diferença estatística entre os grupos. Apesar disso, a diferença de 20 cmH<sub>2</sub>O observada na PImáx pode ser clinicamente significativa.

Os sujeitos do RMI, que apresentaram LFE em todos os três níveis de intensidade de exercício, sem distinção, tiveram menores valores de CVF e VRE em repouso em relação ao GC. Durante os TECCs apresentaram menores valores de VRE e VRE/CVF e maiores valores de CI/CVF que o GC. Além disso, os dados de  $\Delta$ VRE e  $\Delta$ CI sugerem uma estratégia ventilatória diferente daquela adotada pelo GC. Dessa forma, indivíduos que haviam sofrido IM recente, mas não tinham fraqueza dos músculos respiratórios, parecem apresentar uma limitação ventilatória relacionada ao componente volumétrico durante o exercício dinâmico. Mesmo que esta condição seja compatível com hiperinsuflação dinâmica e/ou contração ineficiente dos músculos expiratórios [3,22,46], devido às limitações metodológicas do estudo, não foi possível definir os mecanismos responsáveis pela LFE observada.

Por outro lado, a limitação ventilatória ocorreu no GC apenas na intensidade AI-2, e pode estar relacionada ao aumento do esforço ventilatório adotado. Esta resposta é evidente, devido aos maiores valores de VC, FIFmax e VC/CI nesta intensidade, em comparação ao grupo RMI. Também é possível que o aumento do esforço ventilatório esteja relacionado a uma maior carga de trabalho relativa imposta à musculatura respiratória, o que poderia ter levado a um desequilíbrio na disponibilidade de oxigênio aos músculos respiratórios e periféricos [46,47].

### **Limitações e implicações clínicas deste estudo**

As principais limitações do presente estudo foram a impossibilidade de se avaliar as variáveis obtidas através de pletismografia de corpo, tais como volume pulmonar inspiratório final e volume pulmonar expiratório final, que foram obtidos indiretamente, e a ausência de avaliação da força muscular respiratória durante e/ou após o teste de exercício, para identificar a possível diminuição da força muscular respiratória.

Os resultados sugerem que, após IM recente não complicado, sujeitos com força muscular respiratória preservada em repouso apresentam alterações nos mecanismos relacionados à função respiratória e eficiência ventilatória durante o exercício dinâmico. Tais aspectos não foram investigados anteriormente, e chamam a atenção dos profissionais de saúde envolvidos na reabilitação pós-infarto do miocárdio. Isto permitirá uma apreciação mais detalhada dos fatores que limitam a capacidade funcional, levando a uma prescrição de exercícios mais eficaz para atenuar essas limitações.

Em conclusão, infarto do miocárdio recente e não complicado está associado à ineficiência ventilatória e limitação ventilatória durante o exercício máximo e submáximo, mesmo quando a função ventricular e pulmonar, bem como a força dos músculos respiratórios, estão preservadas no repouso.

### **Agradecimento**

Este estudo recebeu apoio financeiro do CNPq (Processos 483945/2007-2 e 140238/2008-5) e da FAPESP (Processo 05/54838-9).

## REFERÊNCIAS

- [1]. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369-376.
- [2]. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(supl. 2): e179-e264.
- [3]. Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F et al. Pathophysiology of exercise dyspnea in healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1403-1412.
- [4]. Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 186-199.
- [5]. Reid WD, Clarke TJ, Wallace AM. Respiratory muscle injury: evidence to date and potential mechanisms. *Can J Appl Physiol* 2001; 26: 356-387.
- [6]. Van der Palen J, Rea T, Manolio T et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax* 2004; 59: 1063-1067.
- [7]. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P et al. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88: 453-459.
- [8]. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P et al. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28: 673-678.
- [9]. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in heart failure patients. *Am Heart J* 2000; 140: e24.
- [10]. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409-1416.
- [11]. Agostoni P, Guazzi M, Doria E et al. Pulmonary hemodynamic and tidal volume changes during exercise in heart failure. *Ital Heart J* 2002; 3: 104-108.
- [12]. Meyer FJ, Mathias MB, Christian Z et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103: 2153-2158.

- [13]. Clark AL, Davies LC, Francis DP et al. Ventilatory capacity and exercise tolerance in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 47-51.
- [14]. Arena R, Myers J, Abella J et al. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 341-347.
- [15]. Mancini DM, Henson D, LaManca et al. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 972-998.
- [16]. Coats AJS. The "Muscle Hypothesis" of Chronic Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2255-2262.
- [17]. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-1047.
- [18]. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A et al. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes. *Int J Cardiol* 2008; 130: 3-10.
- [19]. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of exercise testing and interpretation. 3. ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. 556p.
- [20]. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Sola A et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 249-267.
- [21]. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
- [22]. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488-503.
- [23]. Bussotti M, Agostoni P, Durigato A et al. Do maximum flow-volume loops collected during maximum exercise test alter the main cardiopulmonary parameters? *Chest* 2009; 135: 425-433.
- [24]. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N et al. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1443-1448.
- [25]. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 463-438.

- [26]. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 267-272.
- [27]. Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M et al. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circulation J* 2006; 70: 1332-1336.
- [28]. Arena R, Myers J, Abella J et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-2417.
- [29]. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO<sub>2</sub>. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 916-923.
- [30]. Baba R, Kubo N, Morotome Y et al. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 1999; 39: 202-206.
- [31]. Defoor J, Schepers D, Reybrouck T et al. Oxygen uptake efficiency slope in coronary artery disease: clinical use and response to training. *Int J Sports Med* 2006; 27: 730-737.
- [32]. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M et al. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J* 2005; 149: 175-180.
- [33]. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-690.
- [34]. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC et al. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1534-1539.
- [35]. Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS et al. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration* 2003; 70: 137-142.
- [36]. Deruelle F, Nourry C, Mucci P et al. Difference in breathing strategies during exercise between trained elderly men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 213-220.
- [37]. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- [38]. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
- [39]. Neder JA, Andreoli S, Castelo-Filho A et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:703-717.



- [40]. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719-727.
- [41]. Higa MN, Silva E, Neves VFC et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 501-508.
- [42]. 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 Coll Cardiol* 1996; 28: 1567-1572.
- [43]. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 194-201.
- [44]. Pithon KR, Martins LEB, Gallo JR L et al. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Rev Bras Fisioter* 2006; 10: 163-169.
- [45]. Guazzi M, Arena R, Guazzi MD. Evolving changes in lung interstitial fluid content after acute myocardial infarction: mechanisms and pathophysiological correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1357-H1364.
- [46]. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkam HC et al. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest* 2008; 134: 613-622.
- [47]. Dempsey JA, Romer L, Rodman J et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 242-250.

### 3. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 2

---

(Versão em português)

**Autores:** Marlus Karsten, Thomas Beltrame, Laura Maria Tomazi Neves, Victor Ribeiro Neves, Audrey Borghi-Silva, Piergiuseppe Agostoni, Aparecida Maria Catai.

**Título:** A cinética do consumo de oxigênio é mais lenta que a cinética da frequência cardíaca em pacientes após infarto do miocárdio recente (ANEXO D).

### 3. PRIMEIRO ESTUDO – ETAPA 2

---

#### **A cinética do consumo de oxigênio é mais lenta que a cinética da frequência cardíaca em pacientes após infarto do miocárdio recente**

##### 3.1 RESUMO

**Introdução:** A análise da cinética inicial da frequência cardíaca (FC) e do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) fornece informações sobre a resposta individual ao exercício físico dinâmico, que pode estar reduzida após infarto do miocárdio (IM) recente, principalmente devido à limitações no sistema de transporte de oxigênio. **Desenho experimental:** para determinar se a dinâmica inicial da FC e do  $VO_2$  durante exercício físico dinâmico foram afetadas pelo IM recente, avaliamos a cinética inicial do  $VO_2$  e da FC em indivíduos com força muscular respiratória (FMR) e função pulmonar (FP) preservadas que recentemente sofreram IM. **Métodos:** Oito homens ( $49 \pm 8$  anos) com IM recente (RMI) e dez homens aparentemente saudáveis ( $48 \pm 9$  anos) (GC) foram submetidos a avaliação da FP, a teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e a três testes de exercício com carga constante (TECC) em esteira rolante, em cargas de trabalho correspondentes ao limiar de anaerbiose ventilatório (LAV), identificado no TECP, 25% acima e 25% abaixo do LAV. O  $VO_2$  foi registrado respiração a respiração, e analisado após ajuste por meio de média móvel de oito ciclos respiratórios. A FC foi registrada por um sistema de telemetria digital. Um ajuste monoexponencial foi aplicado para analisar a resposta inicial do  $VO_2$  e FC nos primeiros 360 segundos dos TECCs. A constante de tempo ( $\tau$ ), o tempo de atraso e a amplitude foram comparados ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** o grupo RMI apresentou  $\tau VO_2$  mais lenta do que  $\tau HR$  nas cargas moderadas e altas. Quando comparado com o GC, o RMI apresentou  $\tau VO_2$  mais lenta na carga de trabalho moderada. O GC apresentou  $\tau FC$  e  $\tau VO_2$  mais rápidas na intensidade moderada quando comparada com a alta. **Conclusão:** IM recente não complicado apresenta lentificação da  $\tau VO_2$  no exercício dinâmico, que pode estar relacionado com prejuízo da oferta de oxigênio e dos mecanismos de extração, principalmente na carga de trabalho moderada.

**Descritores:** Teste de exercício cardiopulmonar. Limiar de anaerbiose. Exercícios aeróbios. Doenças do coração. Beta-bloqueadores.

### 3.2 INTRODUÇÃO

Depois de um infarto do miocárdio (IM) recente, os pacientes apresentam respostas alteradas das trocas gasosas e da ventilação, caracterizadas pela diminuição do consumo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_{2pico}$ ) e no limiar de anaerobiose ventilatório ( $VO_{2LA_v}$ ), além da ineficiência da ventilação [1-3] e desequilíbrio na modulação autonômica [4-6]. Um teste de exercício cardiopulmonar com protocolo incremental é frequentemente usado para a avaliação dessas limitações [7]. Por sua vez, testes de exercício com carga constante, em níveis submáximos, são utilizados para análise dos parâmetros da cinética cardiorrespiratória, o que facilita a sua utilização como método para avaliar a capacidade cardiorrespiratória durante o exercício dinâmico [8].

A análise da cinética de parâmetros cardiorrespiratórios, com modelos matemáticos exponenciais [7,9,10] aplicados sobre os dados obtidos em testes de exercício com carga constante, fornece informações relevantes sobre a capacidade individual de adaptação ao exercício. A caracterização da transição repouso-exercício, chamada cinética “on” ou inicial, também tem sido usada para investigar a gravidade das doenças [7] e da eficácia de intervenções terapêuticas [11].

Apesar destes resultados importantes encontrados em várias condições clínicas, ao nosso conhecimento, estudos sobre a cinética *on* do  $VO_2$  e/ou da FC não foram realizados com pacientes após IM recente. Logo após o evento cardíaco, os pacientes são estimulados a retomar suas atividades de vida diária e são idealmente encaminhados à reabilitação cardiovascular [12]. Tendo em vista que, neste momento, os pacientes pós-IM podem ter prejuízos nos mecanismos centrais e periféricos, necessários para uma melhor adaptação ao exercício dinâmico, o conhecimento de sua capacidade funcional cardiorrespiratória é muito importante para os profissionais de saúde.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que indivíduos que tenham sofrido recentemente um IM não complicado apresentam comprometimento na cinética do consumo de oxigênio e/ou da frequência cardíaca no início do exercício dinâmico, mesmo sem fraqueza dos músculos respiratórios e anormalidades na função pulmonar.

### 3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

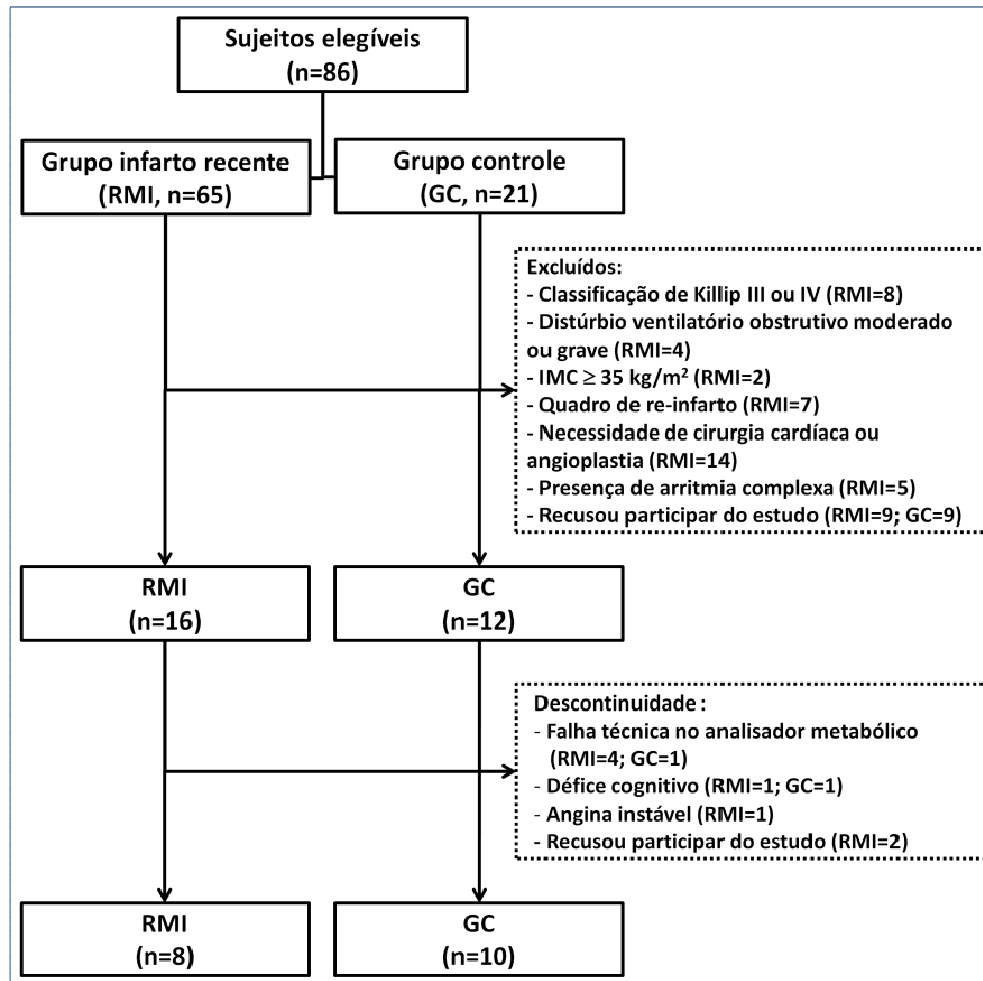
Este estudo observacional transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (Resolução 350/2007).

#### Sujeitos

Sessenta e cinco homens com história recente de infarto do miocárdio (IM) que tinham sido admitidos na unidade coronariana do hospital local e 21 homens, aparentemente saudáveis, da comunidade local foram convidados a participar do estudo (Figura 1). Dezesesseis dos homens que sofreram IM recente e 12 dos homens aparentemente saudáveis concordaram em participar do estudo. Todos os indivíduos leram e assinaram o termo de consentimento livre e informado e foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, TECP [13], testes de função pulmonar [14] e avaliação das pressões respiratórias máximas [15]. Os valores de referência para a população brasileira foram utilizados para determinar a resposta normal esperada para cada variável [16,17].

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: índice de massa corporal (IMC)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ; diagnóstico passado de quaisquer doenças músculo-esqueléticas, neurológicas, metabólicas, respiratórias ou vasculares; resposta inadequada da pressão arterial sistêmica ou eletrocardiográfica durante TECP; disfunção ventilatória obstrutiva e/ou restritiva de moderada a grave, e fraqueza muscular respiratória.

Dezoito homens designados para os dois grupos completaram todos os componentes do protocolo experimental e foram incluídos na análise final. O grupo IM recente (RMI) incluiu oito homens com história recente (15-45 dias) de IM não complicado (Killip I-II), sem história prévia de IM ou outras doenças cardíacas. O grupo RMI também não tinha participado previamente em um programa de reabilitação cardiovascular. O grupo controle (GC) foi composto por dez homens, aparentemente saudáveis, que atenderam aos mesmos critérios de inclusão e exclusão.



**Figura 1:** Ilustração do fluxo de exclusão e descontinuidade dos sujeitos no protocolo de pesquisa. RMI: grupo de infartados recentes; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corporal.

### Procedimentos experimentais

Os procedimentos foram realizados pela manhã no laboratório de fisioterapia cardiovascular, com condições adequadas de temperatura (20-22°C) e umidade relativa do ar (40-60%), por uma equipe de pesquisadores qualificados. Os procedimentos foram realizados para familiarizar os sujeitos com os protocolos experimentais, pessoal técnico, equipamentos e materiais envolvidos. Os indivíduos foram instruídos a evitar bebidas cafeinadas e alcoólicas, bem como qualquer exercício extenuante no dia anterior, bem como a manhã do protocolo de teste. Eles também foram instruídos a fazer uma refeição leve, pelo menos duas horas antes dos testes. No dia do experimento, os voluntários foram entrevistados e examinados antes dos testes para determinar se eles estavam em boas condições de saúde e

tinham dormido apropriadamente na noite anterior, e para verificar se os parâmetros cardiovasculares basais (FC e pressão arterial sistêmica) estavam dentro dos limites normais. Os intervalos entre as avaliações foram de dois a sete dias.

### **Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)**

Um dia antes do TECP, todos os indivíduos participaram de um teste para identificar a sua velocidade máxima de caminhada em esteira, definida como a máxima cadência confortável para andar antes da transição para uma corrida. Este teste consistiu de aumentos de 0,5 km/h a cada 30 s, a partir da velocidade inicial de 2,4 km/h, sem inclinação até que o sujeito informou ao pesquisador ou este percebeu a dificuldade em andar. Neste ponto, a velocidade foi ajustada a uma taxa de 0,1 km/h até o sujeito passar para corrida. O TECP foi realizado em esteira rolante (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brasil) utilizando um protocolo de rampa. O protocolo consistiu de um período de quatro minutos de aquecimento (2,4-3,0 km/h, sem inclinação), seguido por um aumento incremental de três minutos na velocidade, até o limite individual previamente identificado e, em seguida, por um aumento gradual de elevação (0,5 % a cada 15 s). O teste foi encerrado quando o sujeito apresentou sinais e/ou sintomas da fadiga ao exercício máximo. O teste foi seguido por um minuto de recuperação ativa (2,4 km/h, sem inclinação) e dois minutos de recuperação passiva.

O sistema usado para o TECP (CPX-D/BreezeSuite 6.4.1, Medical Graphics, St. Paul, EUA) foi calibrado antes de cada teste no que diz respeito ao fluxo aéreo e aos analisadores de O<sub>2</sub> e de CO<sub>2</sub> [18]. Os parâmetros ventilatórios e metabólicos foram monitorizados e registrados a cada respiração e foram analisados após ajuste por médias móveis de oito ciclos respiratórios. Utilizando o método ventilatório, três avaliadores independentes determinaram o limiar de anaerbiose ventilatório (LAv) [19] e o ponto de compensação respiratória [18]. O maior valor de VO<sub>2</sub> observado nos últimos 30 segundos de exercício foi considerado o VO<sub>2</sub>pico [20]. A taxa de troca respiratória (RER), definida como a relação entre VCO<sub>2</sub> e VO<sub>2</sub> [18], e o pulso de oxigênio, definida como a relação entre VO<sub>2</sub> e FC [21] foram medidos no LAv e no pico do exercício.

O traçado eletrocardiográfico (ECG) foi monitorado continuamente (Active, Ecafis, São Paulo, Brasil) e a frequência cardíaca (FC) foi registrada pelo sistema de telemetria digital (Polar ® S810i, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). Os dados adquiridos

de FC foram transmitidos a um computador para análise posterior. A pressão arterial foi avaliada a cada dois minutos, bem como a percepção subjetiva de esforço, pela escala de Borg (CR10).

### **Teste de exercício de carga constante (TECC)**

Três testes de exercício com carga constante (TECC) foram realizados para avaliar a cinética *on* (inicial) do  $VO_2$  e da FC em diferentes intensidades de exercício submáximo. Os procedimentos de monitorização e aquisição da FC e dos parâmetros ventilatórios e metabólicos foram semelhantes aos do TECP. O protocolo utilizado foi desenvolvido em nosso laboratório, baseado em um estudo anterior [22] e em estudo-piloto. As cargas de trabalho (velocidade e inclinação) dos TECCs foram relacionadas aos valores de  $VO_2$  no LAV, no LAV menos 25% e acrescido de 25%. Assim, foram empregadas uma carga de trabalho moderada (MOD), correspondendo ao LAV menos 25%, e duas de alta intensidade, correspondentes ao LAV (AI-1) e ao LAV mais 25% (AI-2). Depois de um período de aquecimento, houve um incremento único com a intensidade pré-estabelecida, correspondente a velocidade e inclinação nas intensidades MOD, AI-1 ou AI-2, que foi mantida por seis minutos. Imediatamente após cada teste havia um período de recuperação. Os TECCs foram realizados em ordem crescente de intensidade [22]. Os sujeitos descansavam por 30 a 60 minutos entre cada teste.

### **Análise da cinética *on***

Os dados de  $VO_2$  e FC obtidos foram importados para o software SigmaPlot 10.0 a fim de serem analisados. A resposta transitória inicial (primeiros 360 segundos) [1] sofreu um ajuste monoexponencial por meio da equação:  $f_{(t)} = BL + A (1 - e^{-(t-TD)/\tau})$ , onde  $f_{(t)}$  representa o  $VO_2$  ou a FC em qualquer momento; BL é o valor médio de  $VO_2$  ou FC no último minuto de aquecimento; A é a amplitude, ou seja, valor do estado de equilíbrio acima dos valores basais;  $\tau$  é a constante de tempo, ou seja, o tempo necessário para atingir 63% da resposta no estado de equilíbrio, e TD é o tempo de atraso da fase. Foi empregado um algoritmo não linear dos mínimos quadrados para determinar os parâmetros do melhor ajuste da curva.



### **Análise estatística**

O tamanho da amostra foi baseado na análise dos valores da constante de tempo do  $\text{VO}_2$  ( $\tau\text{VO}_2$ ) observados na intensidade MOD no estudo piloto (RMI = 4; GC = 4) com  $\beta=0,8$  e  $\alpha=0,05$ . Os resultados sugeriram sete sujeitos em cada grupo. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Quando a distribuição foi normal, os dados foram apresentados como média e desvio padrão e quando a distribuição não foi normal, eles foram apresentados como mediana, valores máximo e mínimo. Os seguintes testes foram utilizados para a comparação intergrupos: teste t não pareado, Mann-Whitney e o teste exato de Fisher. A ANOVA de um fator (*post-hoc* de Tukey), o Kruskal-Wallis ANOVA (*post-hoc* de Dunn) ou o teste de Wilcoxon foram utilizados para comparações intragrupo. O nível de significância foi fixado em  $p<0,05$ .

### **3.4 RESULTADOS**

Foram analisados 18 sujeitos, divididos em dois grupos, sem diferenças de idade, comorbidades, características funcionais em repouso e antropométricas, exceto para estatura (Tabela 1). Todos os sujeitos do RMI tinham função ventricular preservada, com fração de ejeção superior a 50% de acordo com a ventriculografia. Os sujeitos do RMI usaram doses otimizadas de medicação  $\beta$ -bloqueadora (88%), hipolipemiante (88%), aspirina (88%), clopidogrel (75%) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (38%). Os dados do TECP mostram que os sujeitos do RMI atingiram menores valores de  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VCO}_2$  e FC em relação ao GC, no pico do exercício, enquanto a RER foi maior para o RMI.

**Tabela 1:** Idade, intervalo de tempo entre infarto do miocárdio e avaliação clínica, comorbidades, características antropométricas e características funcionais em repouso e no pico do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em protocolo de rampa em esteira rolante, dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

	<b>RMI (n=8)</b>	<b>GC (n=10)</b>
<b>Idade (anos)</b>	49 (8)	48 (9)
<b>Δ tempo (dias)<sup>a</sup></b>	37 (10)	--
<b>Comorbidades</b>		
História de tabagismo	3 (38%)	1 (10%)
Hipertensão arterial sistêmica	3 (38%)	1 (10%)
História familiar de DCV	8 (100%)	8 (80%)
Diabetes	3 (38%)	0
Dislipidemia	4 (50%)	3 (30%)
<b>Características antropométricas</b>		
Massa corporal (kg)	78,8 (10,3)	78,9 (10,7)
Estatura (m)	1,69 (0,06)	1,79 (0,05) *
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (4,3)	24,6 (3,0)
<b>Repouso</b>		
FC (bpm)	63 (13)	61 (10)
fR (rpm)	15 (3)	14 (1)
<b>TECP (pico)</b>		
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	23,6 (5,9)	33,2 (3,1) **
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	1827,8 (354,2)	2578,6 (270,5) **
VCO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	2148,3 (358,7)	2831,5 (330,6) **
RER	1,18 (0,06)	1,10 (0,05) **
FC (bpm)	129 (20)	161 (5) **
Pulso de oxigênio (mL/bpm)	14,5 (4,0)	16,0 (1,5)

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou valor absoluto (porcentagem) de ocorrência. Δ tempo: intervalo de tempo entre o infarto do miocárdio e a avaliação clínica; DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; fR: frequência respiratória; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; RER: taxa de troca respiratória. <sup>a</sup>Somente para o RMI. \*p=0.002 e \*\*p<0.001.

As cargas aplicadas nos testes foram suficientes para caracterizar as intensidades de exercício empregados, que foram: moderada (MOD) e alta (AI-1 e AI-2) (Tabela 2). Os valores de FC e  $VO_2$  alcançados no 6º minuto de cada TECC foram divididos pelos valores de FC e  $VO_2$  no LAV, identificados no TECP. A  $FC-6^{\circ}min/LAV$  foi diferente entre todas as intensidades em ambos grupos, enquanto o  $VO_2-6^{\circ}min/LAV$  foi maior no AI-2 do que em MOD em ambos os grupos, sendo maior no AI-1 em relação ao MOD, somente no CG.

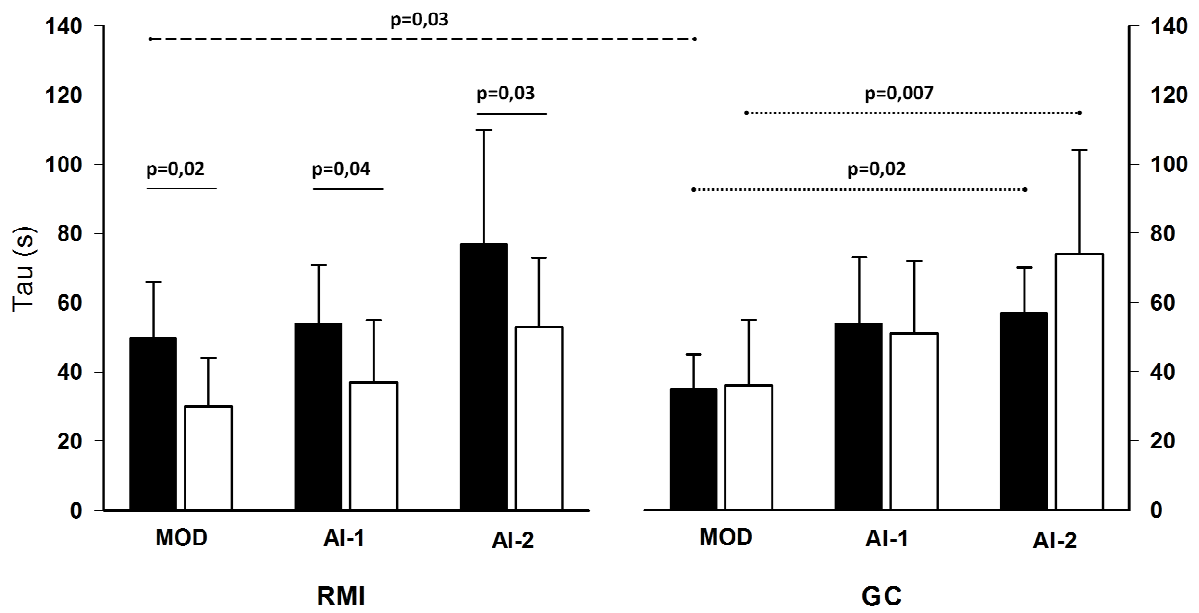
A Tabela 2 mostra os parâmetros da cinética da FC e do  $VO_2$ . A comparação entre grupos mostra que o RMI alcançou menor amplitude de FC no AI-1 e AI-2 quando comparado ao GC, enquanto que a amplitude do  $VO_2$  foi menor em todas as intensidades. A única diferença intergrupo, em relação à constata de tempo, foi a  $\tau VO_2$  mais rápida do CG na intensidade MOD. A comparação intragrupo do tempo de atraso (TD) da FC em relação ao TD do  $VO_2$  mostra menores valores do TD da FC em todas as intensidades nos grupos RMI e GC.

**Tabela 2:** Parâmetros da cinética *on* da frequência cardíaca (FC) e do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) nos testes de exercício com carga constante (TECCs) realizados em esteira rolante, em intensidade moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

	RMI			CG		
	MOD	AI-1	AI-2	MOD	AI-1	AI-2
<b>FC</b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=9)</b>	<b>(n=9)</b>	<b>(n=9)</b>
FC-6° min/LAv (%)	93 (5)	105 (7)	115 (8) †	91 (12)	106 (12)	121 (9) †
<b>Cinética <i>on</i> da FC</b>						
Linha de base (bpm)	73 (6)	75 (11)	73 (8)	77 (10)	76 (10)	79 (8)
Amplitude (bpm)	22 (10)	28 (8)	39 (12) §	28 (7)	46 (17) ‡*	59 (6) §*
Tempo de atraso (s)	0 (0 - 6)**	0 (0 - 6)**	0 (0 - 16)**	0 (0 - 4)**	0 (0 - 9)**	0 (0 - 4)**
Tau (s)	30 (14)	37 (18)	53 (20)	36 (19)	51 (21)	74 (30) §
<b>VO<sub>2</sub></b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>(n=10)</b>	<b>(n=10)</b>	<b>(n=10)</b>
VO <sub>2</sub> -6° min/LAv (%)	95 (19)	119 (21)	130 (17) §	85 (13)	121 (15) ‡	140 (30) §
<b>Cinética <i>on</i> do VO<sub>2</sub></b>						
Linha de base (mL.min <sup>-1</sup> )	610 (90)	678 (111)	583 (100)	627 (75)	629 (98)	617 (102)
Amplitude (mL.min <sup>-1</sup> )	411 (102)	581 (114)	848 (256) §¥	701 (225) *	1192 (375) ‡*	1431 (298) §*
Tempo de atraso (s)	15 (1 - 49)	14 (0 - 47)	15 (0 - 19)	13 (6 - 24)	16 (1 - 30)	15 (10 - 25)
Tau (s)	50 (16)	54 (17)	77 (33)	35 (10) *	54 (19)	57 (13) §

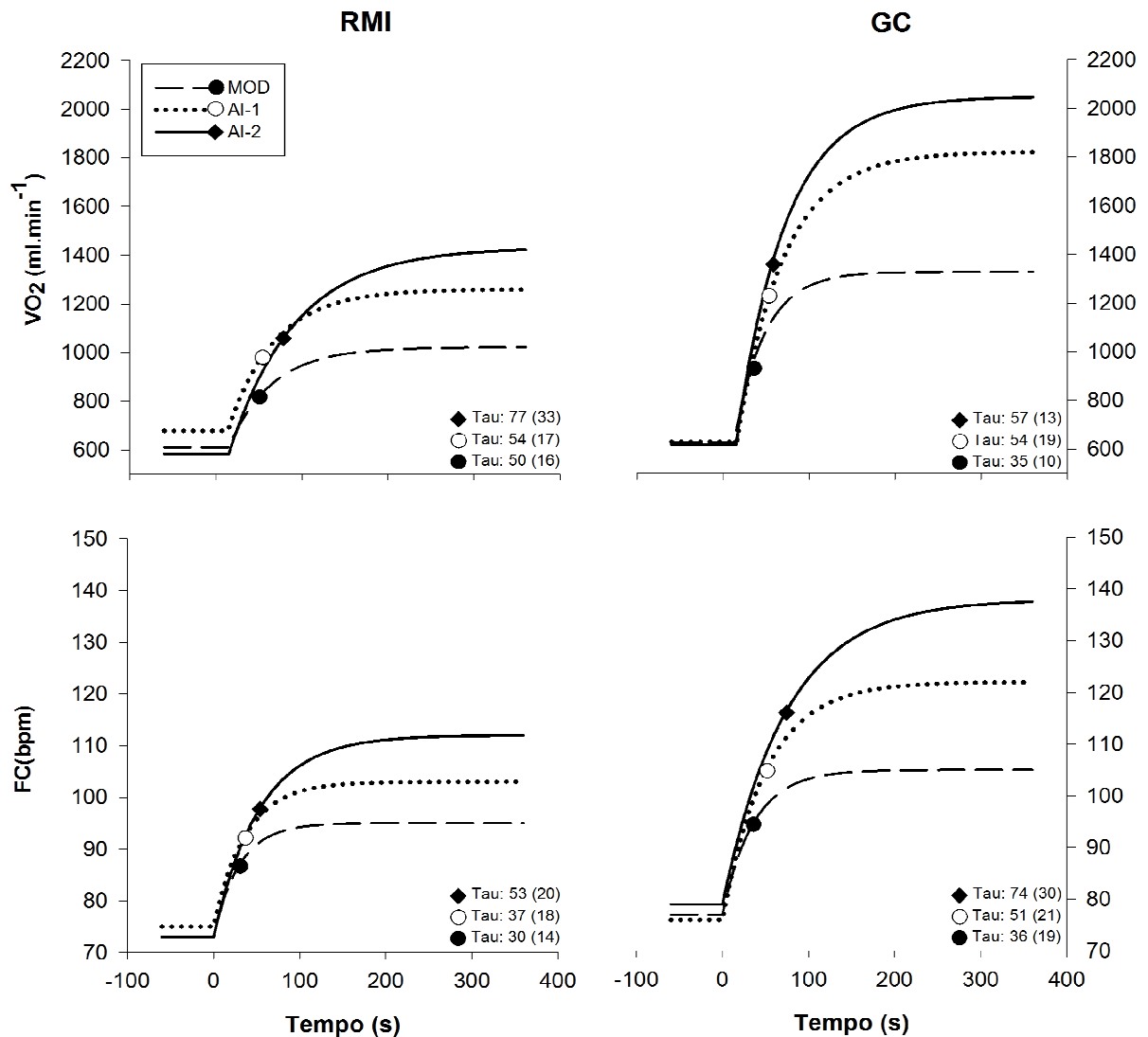
Dados apresentados como média ± (desvio-padrão) ou mediana (mínimo – máximo). LAv: limiar de anaerbiose ventilatório; FC: frequência cardíaca; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; 6°min/LAv: valores observados no 6° min do TECC em relação ao observado no LAv (TECP). Teste ANOVA de um fator: ‡MOD versus AI-1 (p<0.05); §MOD versus AI-2 (p<0.05); ¥AI-1 versus AI-2 (p<0.05); †diferença entre as três intensidades (p<0.05). Teste t não pareado: \*RMI versus GC (p<0.05). Teste de Wilcoxon: \*\*tempo de atraso da FC versus tempo de atraso do VO<sub>2</sub> (p<0.05).

Na comparação entre as intensidades, o RMI apresenta maior amplitude de FC e VO<sub>2</sub> na AI-2 do que em MOD, e maior amplitude do VO<sub>2</sub> no AI-2 do que em AI-1. A comparação intragrupo no GC entre as intensidades apresenta maior amplitude de FC e VO<sub>2</sub> na AI-2 e AI-1 quando comparadas à MOD, e τFC e τVO<sub>2</sub> mais lentas na AI-2 do que em MOD. A Figura 2 mostra as diferenças de τ intergrupo e intragrupo, enquanto o ajuste médio da cinética *on* de VO<sub>2</sub> e FC, nas diferentes intensidades em ambos os grupos são apresentados na Figura 3.



**Figura 2.** Comparação intergrupos (intensidades) e intragrupos (parâmetros e intensidades) da cinética *on*. Valores de Tau observados nos testes de exercício em carga constante (TECC) realizados em esteira rolante, em intensidades moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

■ Tau do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e □ Tau da frequência cardíaca (FC). [---] RMI versus GC, Teste t não pareado; [—] VO<sub>2</sub> versus FC, Teste t pareado; [····] entre as intensidades, ANOVA de um fator.



**Figura 3.** Ilustração do ajuste médio da cinética *on* do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e da frequência cardíaca (FC), nos testes de exercício em carga constante (TECC) realizados em esteira rolante, em intensidades moderada (MOD) e altas (AI-1 e AI-2), dos grupos infarto do miocárdio recente (RMI) e controle (GC).

### 3.5 DISCUSSÃO

O estudo mostra que a cinética *on* do  $VO_2$  foi mais lenta do que a da FC, independentemente da intensidade do exercício, em indivíduos que sofreram infarto do miocárdio recente não complicado e cuja força muscular respiratória e função pulmonar estavam preservadas em repouso. No GC, a cinética *on* do  $VO_2$  e da FC foram mais rápidas no exercício dinâmico moderado. Nessa intensidade, a cinética *on* do  $VO_2$  foi mais lenta no RMI do que no GC.

## **Cinética da FC**

A cinética da FC não foi diferente entre os sujeitos do RMI e do GC, apesar da maior amplitude da FC nas intensidades mais altas no GC. Ao nosso conhecimento, estudos sobre a cinética da FC não têm sido realizados em pacientes com IM recente. A menor variação da FC em AI-1 e AI-2 no RMI pode estar associada com o uso de beta-bloqueadores, uma droga amplamente utilizada no pós-infarto do miocárdio [23-25]. Os beta-bloqueadores apresentam entre os seus principais mecanismos de ação, a redução da frequência cardíaca em repouso ou durante o exercício [23,26,27], pelo bloqueio do sistema simpático [28]. Este mecanismo de beta-bloqueio poderia ter contribuído para o RMI apresentar valores similares de  $\tau_{FC}$  quando comparado ao GC, uma vez que o sistema parassimpático não foi afetado.

Nas comparações intragrupos, foram observadas diferenças apenas no GC, entre MOD e AI-2. Os maiores valores de  $\tau$  em AI-2 podem ser devidos ao componente lento, normalmente presente neste nível de exercício dinâmico [9,20,21,29]. Em função de o estado estável ser atingido mais tarde [21,26,29], a constante de tempo é retardada em cargas mais elevadas [9,29,30]. O tempo de atraso da FC foi menor do que tempo de atraso do  $VO_2$  em ambos os grupos e em todas as intensidades. Estudos com bloqueio farmacológico relatam que a resposta mais rápida da FC no início do exercício dinâmico ocorre principalmente pela inibição do tônus parassimpático atuante no nó sino atrial [26,31,32], enquanto o maior valor para o  $VO_2$  pode ser devido à diferença de tempo entre o metabolismo muscular e as trocas gasosas pulmonares no início do exercício dinâmico [21,33].

## **Cinética do $VO_2$**

A cinética do  $VO_2$  pulmonar é um parâmetro que reflete a cinética do  $VO_2$  muscular e fornece informações úteis sobre a função circulatória em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças cardiovasculares [9,34,35]. O sistema circulatório é responsável por aumentar o transporte de oxigênio para as células musculares durante o início do exercício dinâmico, que pode ser alterada em indivíduos com isquemia miocárdica [36]. Ao nosso conhecimento, estudos sobre a cinética *on* do  $VO_2$  não tem sido realizados com pacientes com IM recente.

O RMI apresentou  $\tau_{VO_2}$  mais lenta do que o GC na carga moderada. Esta resposta pode estar relacionada tanto à diferença do aumento do débito cardíaco e dos ajustes periféricos entre indivíduos saudáveis e pacientes com doença cardiovascular [11] ou ao uso

de beta-bloqueadores [37], o que atrasa o aumento do  $\text{VO}_2$  ao estado estável na intensidade moderada do exercício dinâmico. O GC também apresentou  $\tau\text{VO}_2$  mais rápida na MOD do que em AI-2. Como visto em relação à  $\tau\text{FC}$ , esta resposta está associada ao componente lento, presente em cargas de trabalho acima do LA<sub>v</sub> [9,10,20,21,29,30], ou ainda pode ter sido influenciada pela maior amplitude do  $\text{VO}_2$ , que não foi vista no RMI.

### **Cinética da FC versus cinética do $\text{VO}_2$**

O RMI mostrou  $\tau\text{VO}_2$  mais lenta quando comparada com a  $\tau\text{FC}$  em todas as intensidades estudadas. Este resultado é diferente de um estudo realizado em pacientes com IM tardio que não receberam beta-bloqueadores por uma semana [1], o qual não mostrou diferença entre  $\tau\text{VO}_2$  e  $\tau\text{FC}$  quer seja no grupo com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 35\%$  ( $45,8 \pm 10,5$  vs  $47,8 \pm 20,5$  s) ou abaixo de  $35\%$  ( $58,0 \pm 7,6$  vs  $74,0 \pm 30,9$  s), em intensidade moderada. Como visto, o papel dos beta-bloqueadores parece ser importante para esse resultado, seja para reduzir o aumento do  $\text{VO}_2$ , quando usado [37], ou para retardar a constante de tempo da FC, quando não usado [1].

Considerando que o  $\text{VO}_2$  é produto do débito cardíaco e da diferença no conteúdo de oxigênio entre o sangue arterial e venoso, a resposta do  $\text{VO}_2$  durante o exercício dinâmico depende de mecanismos centrais e periféricos [21,38]. Assim, a desaceleração significativa da  $\tau\text{VO}_2$  no RMI pode ser devida tanto ao aumento lento do débito cardíaco [39] ou ao aumento lento da diferença arteriovenosa de oxigênio no início do exercício.

Uma vez que tanto a resposta da FC como a do pulso de oxigênio do RMI não foram diferentes do GC, parece que o ajuste do  $\text{VO}_2$  no RMI foi essencialmente dependente de fatores periféricos, relacionados com a capacidade de armazenamento de oxigênio no tecido muscular, a redistribuição do fluxo sanguíneo periférico e a capacidade oxidativa muscular [9,21]. Infelizmente, devido ao protocolo experimental, nosso estudo provavelmente não pode responder a esta questão (ver limitações).

No entanto, existem algumas hipóteses. A primeira está ligada à vasoconstrição, um evento adverso de beta-bloqueadores, que pode reduzir o fluxo de sangue periférico, devido ao bloqueio dos receptores  $\beta_2$  vasculares e à estimulação livre dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos vasculares [23]. Por outro lado, uma vez que os indivíduos do RMI experimentaram um período de baixa atividade física após o IM, com ou sem associação a uma vida sedentária pregressa, um desequilíbrio entre oferta e utilização de oxigênio pode ter



ocorrido. Esse desequilíbrio pode resultar da deficiência em um ou mais desses fatores: o fluxo sanguíneo muscular [40-42], a dilatação arteriolar [43,44], a difusão de oxigênio [45], a atividade de enzimas oxidativas [46] ou a ação da bomba muscular [47].

### **Limitações e implicações clínicas deste estudo**

As principais limitações deste estudo foram relacionados com a impossibilidade de avaliação do débito cardíaco e da oxigenação do músculo esquelético simultaneamente aos testes de carga constante, porque essas medidas podem ser úteis para identificar as limitações centrais e periféricas no início do exercício, e ao estudo do efeito dos beta-bloqueadores, o qual poderia ser isolado se o delineamento experimental incluísse a ausência de beta-bloqueadores no RMI e/ou prescrição para o CG.

Os resultados sugerem que, após IM recente e não complicado, os indivíduos apresentam lentificação da constante de tempo do  $VO_2$  em relação à FC em diferentes cargas de exercício dinâmico e lentificação da constante de tempo do  $VO_2$  na intensidade moderada, quando comparado com os saudáveis. O conhecimento destes pontos, que não haviam sido estudados anteriormente, pode ser útil para a avaliação da capacidade funcional e prescrição do exercício na reabilitação pós-infarto do miocárdio, uma vez que os fatores limitantes para a capacidade de exercício podem ser melhor compreendidos.

Em conclusão, o infarto do miocárdio recente não complicado apresenta desaceleração da constante de tempo do  $VO_2$  em exercício dinâmico, que pode estar relacionado à insuficiência da oferta de oxigênio e aos mecanismos de extração de oxigênio, principalmente na carga de trabalho moderada, mesmo quando não há comprometimento da força muscular respiratória e da função pulmonar em repouso.

### **Agradecimento**

Este estudo recebeu apoio financeiro do CNPq (Processo 483945/2007-2 e 140238/2008-5), da CAPES / PDEE (Processo BEX 5147/09-3) e da FAPESP (Processo 05/54838-9).

**Conflito de interesse:** nenhum declarado.



## REFERÊNCIAS

- [1]. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Yamauchi, A Nogami, et al. Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:2324-2332.
- [2]. Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999; 116:808-813.
- [3]. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, De Winter O, De Backer G, Vanderheyden M, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO<sub>2</sub>. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:916-923.
- [4]. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. The Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
- [5]. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:816–824.
- [6]. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann J, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164–171.
- [7]. Shimizu N, Koike A, Koyama Y, Kobayashi K, Marumo F, Hiroe M. Kinetics of pulmonary gas exchange during and while recovering from exercise in patients after anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999; 63:459–466.
- [8]. Hughson RL. Oxygen uptake kinetics: historical perspective and future directions. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34:840-850.
- [9]. Xu F, Rhodes EC. Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med* 1999; 27: 313-327.
- [10]. Bell C, Paterson, DH, Kowalchuk JM, Padilla J, Cunningham DA. A comparison of modelling techniques used to characterize oxygen uptake kinetics during the on-transient of exercise. *Experimental Physiology* 2001; 86:667–676.
- [11]. Koike A, Yajima T, Adachi H, Shimizu N, Kano H, Sugimoto K, et al. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91:1719-1724.
- [12]. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the

- European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:1-17.
- [13]. Piegas LS, Timerman A, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(supl. 2): e179-e264.
- [14]. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
- [15]. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518-624.
- [16]. Neder JA, Andreoli S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999a; 32:703-717.
- [17]. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999b; 32: 719-727.
- [18]. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
- [19]. Higa MN, Silva E, Neves VFC, Catai AM, Gallo Jr L, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 501-508.
- [20]. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Sola A, Corrá U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 249-267.
- [21]. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3. ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. 556p.
- [22]. Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Rev Bras Fisioter* 2006; 10: 163-169.
- [23]. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341-1362.
- [24]. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110:e82-e293.

- [25]. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:271-280.
- [26]. Gallo Jr L, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martins LEB, Lima-Filho EC, Golfetti R, et al. Control of heart rate during exercise in health and disease. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28:1179-1184.
- [27]. Carvalho VO, Guimarães GV, Ciolac EG, Bocchi EA. Heart rate dynamics during a treadmill cardiopulmonary exercise test in optimized beta-blocked heart failure patients. *Clinics* 2008; 64:479-482.
- [28]. Maciel BC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA, Lima-Filho EC, Martins LEB. Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clin Sci* 1986; 71:457-460.
- [29]. Riley MS, Cooper CB. Ventilatory and gas exchange responses during heavy constant work-rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:98-104.
- [30]. Whipp BJ, Wasserman K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol* 1972; 33:351-356.
- [31]. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol* 1976; 40:679-682.
- [32]. Maciel BC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA, Terra Filho J, Man JC. Efficacy of pharmacological blockade of the cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz J Med Biol Res* 1985; 18:303-308.
- [33]. Rossiter HB, Ward SA, Doyle VL, Howe FA, Griffiths JR, Whipp BJ. Inferences from pulmonary O<sub>2</sub> uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. *The Journal of Physiology* 1999; 518:921-932.
- [34]. Grassi B. Oxygen uptake kinetics: old and recent lessons from experiments on isolated muscle in situ. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90:242-249.
- [35]. Krustrup P, Jones AM, Wilkerson DP, Calbet JAL, Bangsbo J. Muscular and pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics during moderate- and high-intensity sub-maximal knee-extensor exercise in humans. *J Physiol* 2009; 587:1843-1856.
- [36]. Tajima A, Itoh H, Osada N, Omiya K, Maeda T, Ohkoshi N, et al. Oxygen uptake kinetics during and after exercise are useful markers of coronary artery disease in patients with exercise electrocardiography suggesting myocardial ischemia. *Circ J* 2009; 73:1864-70.
- [37]. Hughson RL, Smyth GA. Slower adaptation of VO<sub>2</sub> to steady state of submaximal exercise with beta-blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983; 52:107-110.
- [38]. Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol* 1982; 100:175-93.

- [39]. Casaburi R, Spitzer S, Haskell R, Wasserman K. Effect of altering heart rate on oxygen uptake at exercise onset. *Chest* 1989; 95:6-12
- [40]. Musch TI, Terrel JA. Skeletal muscle blood flow abnormalities in rats with a chronic myocardial infarction: rest and exercise. *Am J Physiol* 1992; 262:H411-H419.
- [41]. Kindig CA, Richardson TE, Poole DC. Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol* 2002; 92:2513-2520.
- [42]. Poole DC, Ferreira LF, Behnke BJ, Barstow TJ, Jones AM. The final frontier: oxygen flux into muscle at exercise onset. *Exerc Sport Sci Rev* 2007; 35:166-173.
- [43]. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JPF, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2782-2787.
- [44]. Rowland T, Whatley Blum J. Cardiac dynamics during upright cycle exercise in boys. *Am J Hum Biol* 2000; 12:749-757.
- [45]. Koike A, Wasserman K, McKenzie DK, Zanconato S, Weiler-Ravell D. Evidence that diffusion limitation determines oxygen uptake kinetics during exercise in humans. *J Clin Invest* 1990; 86:1698-706.
- [46]. Ades PA, Waldmann ML, Meyer WL, Brown KA, Poehlman ET, Pendlebury WW, et al. Skeletal muscle and cardiovascular adaptations to exercise conditioning in older coronary patients. *Circulation* 1996; 94:323-30.
- [47]. Rowland TW. The circulatory response to exercise: role of the peripheral pump. *Int J Sports Med* 2001; 22:558-565.

## 4. SEGUNDO ESTUDO

---

(Versão em português)

- Autores:** Marlus Karsten, Mauro Contini, Claudia Cefalù, Gaia Cattadori, Pietro Palermo, Anna Apostolo, Maurizio Bussotti, Damiano Magri, Elisabetta Salvioni, Stefania Farina, Susanna Sciomer, Aparecida Maria Catai, Piergiuseppe Agostoni.
- Título:** Efeitos do carvedilol na cinética do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em altitude simulada.
- Periódico:** Manuscrito publicado no European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (ANEXO E).

## 4. SEGUNDO ESTUDO

---

### Efeitos do carvedilol na cinética do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em altitude simulada.

#### 4.1 RESUMO

Introdução: As respostas ao exercício moderado em altitude na insuficiência cardíaca (IC) são desconhecidas. Métodos e Resultados: Foram avaliados 30 pacientes com IC (NYHA I-III, 25M/5F,  $59 \pm 10$  anos, FEVE =  $39,6 \pm 7,1\%$ ), em condições clínicas estáveis, tratados com carvedilol na dose máxima tolerada. Realizamos teste de exercício cardiopulmonar máximo (TECP) com protocolo de rampa ao nível do mar para avaliar o desempenho dos pacientes e dois TECP em intensidade moderada (50% da carga de pico) com carga constante ao nível do mar (normóxia) e em altitude simulada (hipóxia). A cinética do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e da frequência cardíaca (FC) em carga constante foram avaliadas pelo cálculo da constante de tempo ( $\tau$ ) com equação monoexponencial. O  $VO_2$  e a FC foram maiores em hipóxia ( $0,944 \pm 0,233$  vs  $1,031 \pm 0,264$  L.min<sup>-1</sup> e  $100 \pm 23$  vs  $108 \pm 22$  bpm,  $p < 0,001$ ). A cinética mostrou comportamento diferente da  $\tau$ , sendo a do  $VO_2$  mais rápida em hipóxia ( $67,1 \pm 23,0$  vs  $56,3 \pm 19,7$ s;  $p = 0,026$ ) e a da FC mais rápida em normóxia ( $49,3 \pm 19,4$  vs  $62,2 \pm 22,5$ s;  $p = 0,018$ ). Dez pacientes, que reduziram a cinética do consumo de oxigênio em hipóxia, tiveram maior aumento da FC máxima durante TECP sugerindo menor função beta-bloqueadora. A  $\tau$  do  $VO_2$  mais alta em hipóxia é provavelmente devida a um efeito periférico do carvedilol, mediado pelos receptores  $\beta$  ou  $\alpha$ . Conclusão: pacientes com IC realizando exercícios moderados numa altitude simulada de 2000m têm aumento de 20% no  $VO_2$  e não apresentam dificuldades no início do exercício, quando tratados com carvedilol.

**Descritores:** Teste de esforço. Hipóxia. Beta-bloqueadores. Eficiência. Consumo de oxigênio.



## 4.2 INTRODUÇÃO

Em paralelo com a melhoria das condições clínicas, os pacientes com insuficiência cardíaca crônica frequentemente perguntam sobre a possibilidade de uma vida "normal", o que às vezes inclui a oportunidade de passar momentos de lazer na altitude. A esse respeito, uma questão que muitas vezes não é fácil de responder é se e como os pacientes com insuficiência cardíaca necessitam ajustar seu desempenho físico na altitude. Atualmente, sabemos que pacientes com insuficiência cardíaca têm uma redução da carga de trabalho máxima alcançável em altitude. Quanto maior a gravidade da insuficiência cardíaca e a altitude alcançada, maior é a redução [1,2]. Entretanto, os pacientes raramente estão interessados no desempenho do pico do exercício, estando interessados nas atividades de vida diária, que geralmente podem ser quantificadas como um exercício de intensidade moderada. Além disso, os pacientes costumam se preocupar se eles precisam ter precaução especial quando se inicia uma atividade física, sendo a resposta inicial ao exercício basicamente mediada pelo débito cardíaco [3,4]. Na verdade, na altitude, um sujeito saudável precisa aumentar o  $VO_2$  devido a um aumento, mediado pela hipóxia, na ventilação [2] e no débito cardíaco. Portanto, indivíduos saudáveis precisam de um tempo maior para atingir um estado de equilíbrio durante um exercício de carga constante em altitude [5]. O que acontece nesse cenário em pacientes com insuficiência cardíaca é desconhecido. Essas noções, entretanto, são de grande importância para orientar a atividade física de pacientes com insuficiência cardíaca na altitude.

Para analisar estas questões não resolvidas realizamos um teste de exercício em carga constante ao nível do mar outro numa altitude simulada de 2000m em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em condições clínicas estáveis e terapia otimizada. Nós escolhemos uma altitude de 2000m porque é uma altitude fácil de alcançar e raramente os pacientes querem ir à cotas mais elevadas. O presente estudo foi realizado dentro do ensaio clínico CARNEBI (Clinical Trials: NCT00517725). No ensaio CARNEBI, três beta-bloqueadores, bisoprolol, carvedilol e nebivolol, comumente usados para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica, mas com características farmacológicas peculiares, foram comparados. O CARNEBI avaliou o comportamento da função pulmonar (espirometria e difusão alvéolo-capilar), o desempenho em exercício, a atividade quimio-reflexa e as

respostas ao exercício em altitude simulada durante o uso de cada droga. O objetivo foi avaliar a possibilidade de melhorar a eficácia do tratamento pela combinação das características dos pacientes e dos beta-bloqueadores.

### **4.3 MÉTODOS**

#### **A população estudada**

No presente estudo foram avaliados 30 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, classe I a III da NYHA, que estavam em condições clínicas estáveis e regime medicamentoso otimizado por pelo menos dois meses. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Foram excluídos os indivíduos com comorbidades relevantes da insuficiência cardíaca. Os pacientes estudados no presente relatório são os primeiros 30 incluídos no estudo CARNEBI, excluindo os pacientes com respiração periódica induzida pelo exercício. Foram analisados os pacientes durante o tratamento com carvedilol. O carvedilol foi administrado por dois meses na dose máxima tolerada na melhor terapêutica padrão anti-insuficiência cardíaca. O ecocardiograma foi realizado em nosso laboratório em cada paciente dentro de três dias a partir do teste de esforço cardiopulmonar.

**Tabela 1.** Características dos pacientes estudados.

<b>Idade (anos)</b>	59 ± 10
<b>Gênero (M/F)</b>	25/5
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,6 ± 4,7
<b>Etiologia da IC crônica</b>	
Isquêmica	11
Idiopática	16
Pós quimioterapia	3
<b>Tratamento concomitante</b>	
Inibidores da ECA	21
BRA	7
Antagonistas da aldosterona	23
Diuréticos	21
Amiodarona	10

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; IC: insuficiência cardíaca; ECA: enzima conversora da angiotensina I; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

### Testes de exercício cardiopulmonar (TECP)

Realizamos testes de exercício máximos (protocolo de rampa) e em carga constante. Os TECPs foram realizados em um cicloergômetro (Ergo 800S, Sensor Medics, Yorba Linda, CA) com 60 rotações por minuto. Foi aplicado um protocolo de rampa personalizado para cada paciente, concebido com o objectivo de atingir o exercício máximo em cerca de 10 minutos [6]. Todos os pacientes tinham experiência anterior com TECP em nosso laboratório. A ventilação, o  $VO_2$  e a  $VCO_2$  foram medidos a cada respiração (V-max 2900, Sensor Medics, Yorba Linda, CA). O limiar de anaerobiose ( $LA_v$ ) foi medido por meio de técnica padrão [7]. A relação  $VO_2$  versus trabalho foi medida durante todo o exercício [8].

Os testes de exercício em carga constante foram realizados em intensidade moderada. Foi utilizada uma carga correspondente a 50% da carga alcançada no pico do exercício no TECP com protocolo em rampa. Os testes foram realizados com fração inspirada de  $O_2$  de 21 e 16% em ordem aleatória [1]. Os dados ventilatórios e os dados inspiratórios e expiratórios foram medidos respiração a respiração em repouso, enquanto os pacientes estavam sentados no cicloergômetro, por pelo menos cinco minutos. Medições mais longas foram feitas durante a hipóxia, se necessárias para alcançar uma condição de estado de

equilíbrio em repouso. A partir desse ponto se iniciava o TECP com pedalagem contra carga durante seis minutos. A cinética inicial (*on*) do VO<sub>2</sub> e da FC no TECP com carga constante moderada (do início até o 6<sup>o</sup> min de exercício), foram avaliadas pelo cálculo da constante de tempo ( $\tau$ ), utilizando uma equação monoexponencial (apresentada abaixo), sendo  $\tau$  o tempo necessário para atingir 63% da resposta observada [9].

$$f(t) = (a_0 + a_1) \times (1 - e^{-t/\tau})$$

onde  $f(t)$  é a resposta do VO<sub>2</sub> ou FC em função do tempo ( $t$ ),  $a_0$  é o valor da linha de base,  $a_1$  é a amplitude alcançada e  $\tau$  é a constante de tempo da resposta. O ajuste da equação inicia-se a partir da fase inicial do exercício.

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética local. Todos os sujeitos eram voluntários e assinaram seu consentimento informado. Todos os autores leram e concordaram com o artigo escrito.

### **Análise estatística**

Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP. Os dados cardiopulmonares foram obtidos a cada respiração e calculados como média a cada 20 segundos, exceto para as medidas de  $\tau$  e *slopes*. As comparações entre os dados de hipóxia e normóxia foram feitas por meio de teste t pareado. Teste t não pareado foi utilizado para comparar os grupos (veja abaixo). Análise de variância para medidas repetidas foi realizada para analisar o efeito do tempo, com *post hoc* de Bonferroni, quando necessário. A significância estatística foi aceita quando  $p < 0,05$ .

#### 4.4 RESULTADOS

Foram analisados 30 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (25M/5F; 59 ± 10 anos), com FEVE médio de 39,6 ± 7,1%. A frequência cardíaca em repouso no cicloergômetro e a pressão arterial foram 74,8 ± 12,7 bpm e 114 ± 26 mmHg (sistólica) / 74 ± 7 mmHg (diastólica), respectivamente.

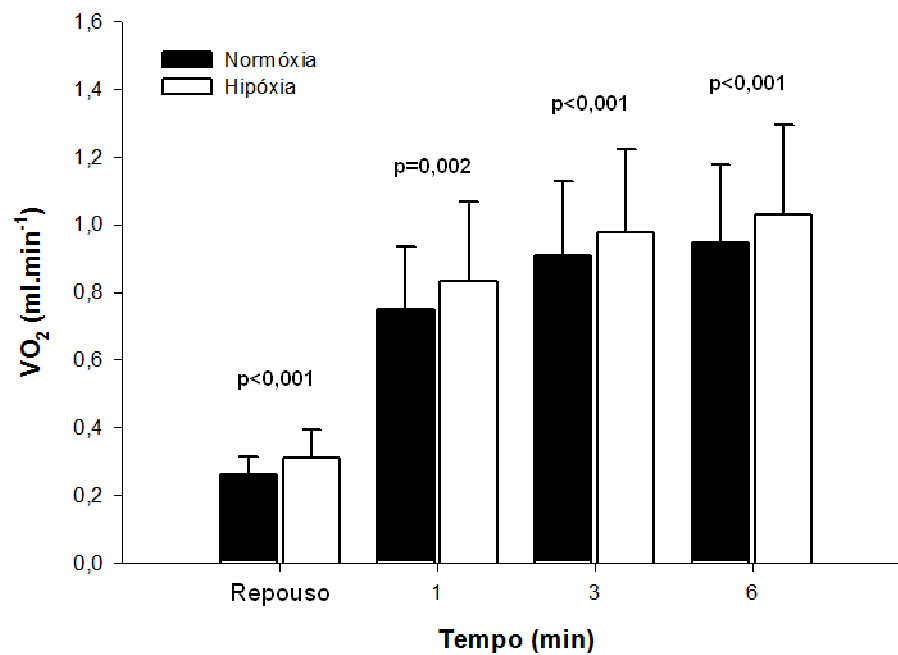
##### Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Os dados do TECP são apresentados na Tabela 2. Os testes de exercício em carga constante foram realizadas em 50,4 ± 16,2 watts (49,7 ± 5% da carga máxima atingida no TECP). Os dados do VO<sub>2</sub> e da FC em repouso e durante os testes de exercício constante realizados em normóxia e hipóxia são relatados nas Figuras 1 e 2. O VO<sub>2</sub> e a FC foram maiores durante o exercício ativo na hipóxia. Os dados da ventilação (VE), da pressão expiratória final de O<sub>2</sub> (PetO<sub>2</sub>) e de CO<sub>2</sub> (PetCO<sub>2</sub>) durante testes de exercício em carga constante estão apresentados na Tabela 3.

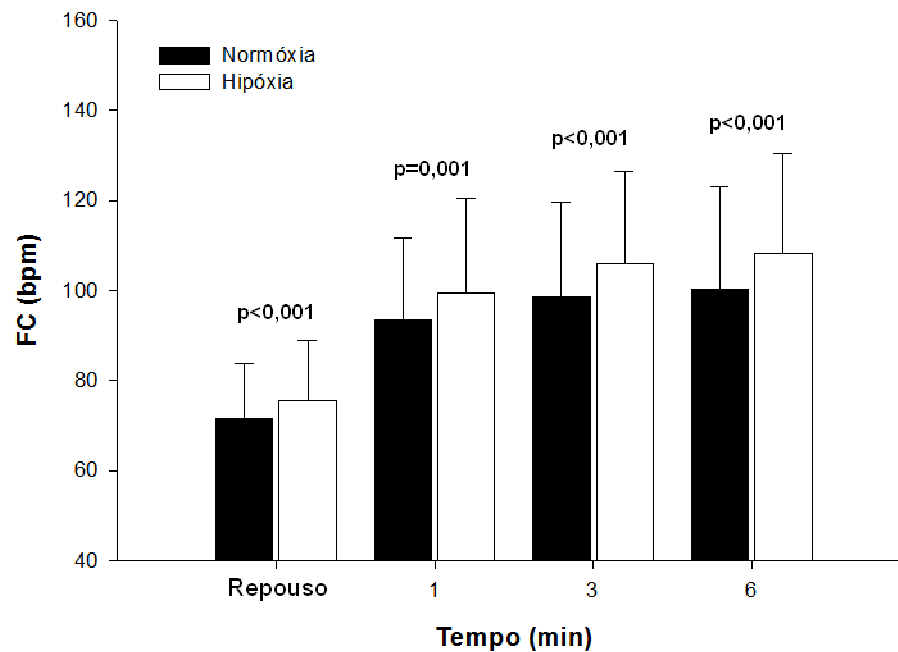
**Tabela 2.** Resultados do teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa.

<b>Limiar de anarobiose</b>	VO <sub>2</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	0,881 ± 0,292
	Carga (W)	57,5 ± 25,4
<b>Pico</b>	VO <sub>2</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	1,349 ± 0,403
	VO <sub>2</sub> (mL.kg.min <sup>-1</sup> )	16,6 ± 4,0
	Carga (W)	103,1 ± 36,3
<b>Slopes</b>	VE/VCO <sub>2</sub>	27,5 ± 3,4
	VO <sub>2</sub> /Trabalho	10,1 ± 1,0

VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VE/VCO<sub>2</sub> *slope*: relação linear entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação minuto; VO<sub>2</sub>/Trabalho *slope*: relação linear entre o consumo de oxigênio e a carga de trabalho. Valores apresentados como média ± desvio-padrão.



**Figura 1.** Consumo de oxigênio ( $VO_2$ , média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e hipóxia (colunas brancas) em diferentes momentos (tempo) do teste de exercício cardiopulmonar com carga constante.



**Figura 2.** Frequência cardíaca (FC média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e hipóxia (colunas brancas) em diferentes momentos (tempo) do teste de exercício cardiopulmonar com carga constante.

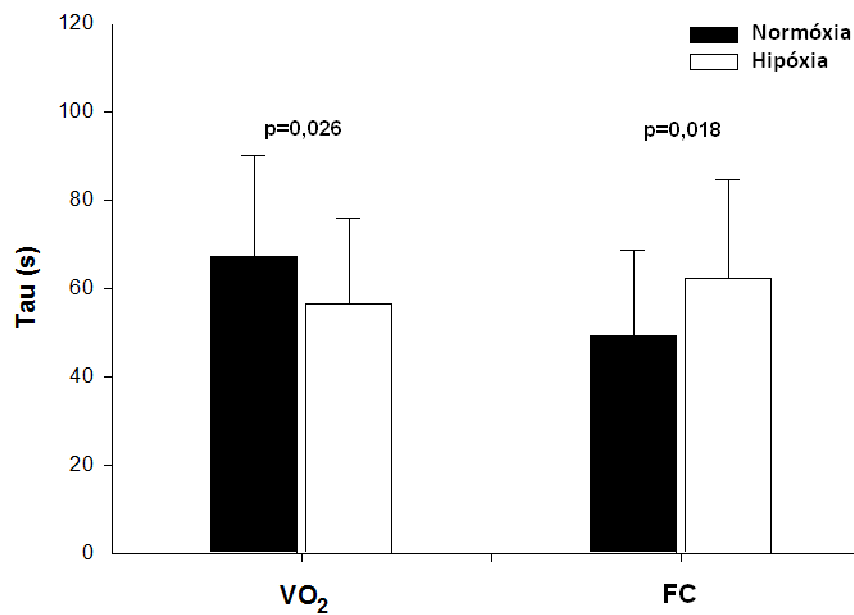
**Tabela 3.** Resultados do teste de exercício cardiopulmonar, em carga constante.

	<b>Tempo (min)</b>	<b>Normóxia</b>	<b>Hipóxia</b>
<b>VE (l.min<sup>-1</sup>)</b>	Repouso	10,4 ± 2,4 <sup>c</sup>	17,0 ± 4,3 <sup>a,c</sup>
	1°	20,9 ± 4,9 <sup>d</sup>	25,3 ± 6,1 <sup>a,d</sup>
	3°	27,9 ± 6,1	31,6 ± 7,1 <sup>a</sup>
	6°	29,4 ± 6,6	34,0 ± 7,7 <sup>a</sup>
	<b>PetO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	Repouso	108,7 ± 5,4
1°	102,8 ± 6,7 <sup>d</sup>	76,3 ± 8,3 <sup>a,e</sup>	
3°	106,5 ± 5,9	76,0 ± 6,2 <sup>a</sup>	
6°	107,8 ± 5,5	76,7 ± 5,8 <sup>a</sup>	
<b>PetCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	Repouso	33,3 ± 3,1 <sup>c</sup>	29,7 ± 4,0 <sup>a,c</sup>
	1°	36,6 ± 3,6 <sup>e</sup>	33,9 ± 5,0 <sup>b,e</sup>
	3°	37,6 ± 3,6	35,9 ± 4,0 <sup>a</sup>
	6°	37,4 ± 4,7	35,6 ± 4,1 <sup>b</sup>

VE: ventilação minute; PetO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de oxigênio; PetCO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono. Valores apresentados como média ± desvio-padrão. Test t pareado: <sup>a</sup>p<0.001 e <sup>b</sup>p=0.001, hipóxia versus normóxia. Análise de variância para medidas repetidas (Bonferroni post hoc test): <sup>c</sup>p<0.001 entre repouso e os outros momentos, <sup>d</sup>p<0.001 entre 1° min e os outros momentos, e <sup>e</sup>p<0.001 entre 1° min e Repouso.

### **Cinética *on***

Os valores de Tau mostraram que, em média, a cinética *on* do VO<sub>2</sub> foi mais rápida em hipóxia, enquanto a cinética *on* da FC foi mais rápida em normóxia (Figura 3). Em três casos, as medidas de FC não permitiram o cálculo preciso da  $\tau$ .



**Figura 3.** Tau ( $\tau$ ) do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e da frequência cardíaca (FC) (média  $\pm$  DP) nas condições de normóxia (colunas pretas) e de hipóxia (colunas brancas), durante o teste de exercício cardiopulmonar em carga constante.

Posteriormente, os nossos pacientes foram agrupados de acordo com as mudanças observadas na  $\tau$  entre normóxia e hipóxia (Tabela 4). O Grupo 1 (n = 10) é composto de pacientes que apresentaram a cinética de oxigênio mais lenta em hipóxia, e o Grupo 2 (n = 20) é composto por aqueles que tiveram uma cinética mais rápida de oxigênio em hipóxia se comparado à normóxia. As características clínicas dos dois grupos são semelhantes. A Tabela 4 também apresenta a cinética da FC no início do exercício e os resultados do TECP máximo nos 2 grupos. Os pacientes têm valores similares de capacidade de exercício, VO<sub>2</sub> e carga alcançados no limiar de anaerobiose e no pico do exercício e VE/VCO<sub>2</sub> slope. No entanto, os pacientes do Grupo 1 tiveram um maior aumento da FC durante o teste de exercício com protocolo de rampa, sugerindo um menor nível de betabloqueio funcional. Notavelmente, a dose de carvedilol não foi diferente nos Grupos 1 e 2, respectivamente (Tabela 4).



**Tabela 4.** Teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa e carga constante. Resultados de acordo com o comportamento da cinética do consumo de oxigênio.

	<b>Grupo 1 (10)</b>	<b>Grupo 2 (20)</b>	<b>p</b>	
Dosagem de Carvedilol (mg)	25,6 ± 9,5	19,5 ± 10,4	NS (0,126)	
FEVE (%)	40,3 ± 6,6	39,2 ± 7,5	NS (0,672)	
Idade (anos)	60,8 ± 11,5	58,2 ± 9,7	NS (0,541)	
<b>TECP: carga constante</b>				
Tau do VO <sub>2</sub> (s)	- normóxia	52,5 ± 13,6	74,4 ± 23,4	0,003
	- hipóxia	67,0 ± 17,0	50,9 ± 19,1	0,029
Tau da FC (s)	- normóxia	45,9 ± 19,2	51,3 ± 19,8*	NS (0,488)
	- hipóxia	60,6 ± 18,2	63,1 ± 25,2*	NS (0,761)
<b>TECP: protocolo em rampa</b>				
VO <sub>2</sub> LA <sub>v</sub> (l.min <sup>-1</sup> )	0,884 ± 0,279	0,880 ± 0,306	NS (0,976)	
VO <sub>2</sub> pico (l.min <sup>-1</sup> )	1,360 ± 0,424	1,344 ± 0,402	NS (0,922)	
VO <sub>2</sub> pico (mL.kg.min <sup>-1</sup> )	17,3 ± 4,7	16,3 ± 3,7	NS (0,595)	
Carga no LA <sub>v</sub> (watt)	58,3 ± 27,4	57,1 ± 25,1	NS (0,905)	
Carga no pico (watt)	106,1 ± 44,1	101,7 ± 32,9	NS (0,782)	
FC em repouso (bpm)	73,3 ± 13,8	75,5 ± 12,4	NS (0,675)	
FC no pico (bpm)	135,5 ± 28,1	121,6 ± 24,8	NS (0,203)	
Delta de FC (bpm)	62,2 ± 18,3	46,1 ± 18,7	0,036	
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26,5 ± 3,7	28,0 ± 3,3	NS (0,299)	

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; FC: frequência cardíaca; LA<sub>v</sub>, limiar de anaerobiose; VE/VCO<sub>2</sub> slope: relação linear entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação minuto; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Valores em média ± desvio-padrão. Teste t não pareado. \*n=17.

Nossos pacientes também foram agrupados de acordo com a dose diária de carvedilol, usando um valor arbitrário de separação de 25 mg/dia. Esta dose de carvedilol divide nossa população em dois grupos de tamanho semelhante, 16 e 14, para <25 mg/dia e ≥ 25 mg/dia, respectivamente. Esses grupos foram semelhantes no que diz respeito à idade, distribuição por sexo, IMC e tratamento médico concomitante. Na Tabela 5 são apresentados os dados dos exercícios em rampa e em carga constante. Sujeitos com baixa dose de beta-

bloqueador (<25 mg/dia) tiveram uma cinética *on* do VO<sub>2</sub> mais rápida em hipóxia do que os sujeitos com maior dose (≥ 25 mg/dia) mas, como na população total, a cinética *on* do VO<sub>2</sub> foi mais lenta em normóxia em comparação à hipóxia.

**Tabela 5.** Teste de exercício cardiopulmonar, em protocolo de rampa e carga constante. Resultados de acordo com a dosagem do carvedilol.

		Dosagem de carvedilol		p
		< 25 mg (16)	≥ 25 mg (14)	
<b>TECP: carga constante</b>				
Tau do VO <sub>2</sub> (s)	- normóxia	62,3 ± 19,8	72,5 ± 25,7	NS (0.242)
	- hipóxia	49,9 ± 22,9	63,6 ± 12,3	0.048
Tau da FC (s)	- normóxia	47,7 ± 21,5 <sup>#</sup>	51,0 ± 17,6*	NS (0.666)
	- hipóxia	56,7 ± 26,8 <sup>#</sup>	68,0 ± 15,7*	NS (0.191)
<b>TECP: protocolo em rampa</b>				
VO <sub>2</sub> pico (mL.kg.min <sup>-1</sup> )		16.3 ± 4.6	17,0 ± 3,4	NS (0,611)
Delta de FC (bpm)		47.5 ± 21	56,0 ± 18	NS (0,242)
VE/VCO <sub>2</sub> slope		28.2 ± 3.6	26,6 ± 3,1	NS (0,193)
Dosagem de carvedilol (mg)		13.9 ± 4.1	30,4 ± 8,1	--
FEVE (%)		40.9 ± 8.0	38,1 ± 5,9	NS (0,286)
Idade (anos)		59.8 ± 8.8	58,1 ± 11,9	NS (0,670)

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO<sub>2</sub>: consume de oxigênio; FC: frequência cardíaca; VE/VCO<sub>2</sub> slope: relação linear entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação minuto; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Valores em média ± desvio-padrão. Teste t não pareado. <sup>#</sup>n=14, \*n=13.

## 4.5 DISCUSSÃO

No presente estudo foram analisados os efeitos da hipóxia sobre o desempenho em exercício em pacientes com insuficiência cardíaca em condições clínicas estáveis tratados com carvedilol. Analisamos o desempenho em uma carga equivalente a 50% do esforço máximo e a cinética dos gases respiratórios no início do exercício. Durante o exercício de carga constante, a FC e o  $VO_2$  são maiores em hipóxia, pois o exercício em hipóxia apresenta maior gasto energético. O início do exercício foi caracterizado por uma cinética do  $VO_2$  mais rápida em hipóxia, enquanto a cinética da FC foi mais lenta. No entanto, a primeira observação ocorreu apenas nos indivíduos com alto grau de betabloqueio funcional.

A análise do desempenho do exercício foi feita ao nível do mar e a uma altitude simulada de 2000m. Para isso, os sujeitos respiraram uma mistura de gás contendo 21 e 16% de oxigênio, respectivamente [1,2,10]. Os resultados obtidos devem ser considerados apenas na condição experimental estudada, ou seja: simulação de altitude, laboratório confortável com temperatura ambiente e umidade constantes, exposição aguda à hipóxia e pacientes com insuficiência cardíaca moderada.

Os pacientes analisados neste estudo foram tratados com carvedilol. O carvedilol é o beta-bloqueador mundialmente mais estudado na insuficiência cardíaca [11] e, especialmente para o presente estudo, é o único beta-bloqueador utilizado na insuficiência cardíaca crônica sobre o qual temos alguns dados em alta altitude. Na verdade, sabemos que o carvedilol reduz a hiperventilação induzida por exercício, tanto em normóxia [12,13] como em hipóxia em altitude simulada de ~2000 m [10]. Nossos pacientes foram tratados com uma dose de carvedilol que pode ser considerada a dose máxima tolerada ou a dose próxima da máxima tolerada. O intervalo da dose diária de carvedilol foi tão amplo quanto o nível de betabloqueio. Este último pode ser avaliado pela análise do aumento da FC durante o exercício [14]. O nível de betabloqueio eficaz é independente da dose e específico para cada indivíduo, como pode ser demonstrado pela mesma medida de aumento da FC durante o exercício com baixa e alta dose de carvedilol.

O estudo mostra que, em hipóxia, durante exercício em carga constante, o  $VO_2$  e a FC são maiores. O aumento do  $VO_2$  em hipóxia comparado com normóxia, no sexto minuto de exercício em carga constante, é em torno de 90 mL/min, o que equivale a um custo de exercício de 9 watts, conforme pode ser calculado a partir da relação  $VO_2$ /Trabalho

observada ( $10,1 \pm 1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}\cdot\text{W}^{-1}$ ). Além disso, sendo o exercício realizado a 50 watts, um  $\text{VO}_2$  extra devido à hipóxia equivalente a 9 watts de trabalho significa que o  $\text{VO}_2$  extra devido à hipóxia é equivalente a aproximadamente 20% do trabalho realizado. Em outras palavras, a mesma taxa de trabalho absoluta em hipóxia representa uma maior taxa de trabalho relativo comparada à normóxia.

Esta observação está de acordo com dados relatados anteriormente por nosso laboratório, onde foi observada uma redução percentual semelhante da carga de trabalho no pico do exercício em pacientes com, em média, uma similar gravidade da insuficiência cardíaca [1]. O presente estudo amplia a nossa observação no pico do exercício para o exercício de intensidade moderada. No presente estudo, ao contrário do anterior, não estudamos pacientes com uma ampla gama de severidade da insuficiência cardíaca. Além disso, a terapia com beta-bloqueadores não foi utilizada em nosso primeiro estudo sobre a capacidade de exercício na insuficiência cardíaca em altitude simulada [1]. No entanto, é possível, mas não provado até o presente, que as diferenças entre os graus e gravidade de pacientes com insuficiência cardíaca pertencem principalmente ao pico do exercício e não a uma carga de trabalho de cerca de 50% do pico.

O estudo da cinética do  $\text{VO}_2$  no início do exercício produziu resultados bastante inesperados. De fato, à primeira vista, é difícil entender uma cinética do  $\text{VO}_2$  mais rápida em hipóxia, particularmente se combinada com um comportamento oposto da cinética da FC. Deve ser observado que 10 indivíduos apresentaram uma cinética mais rápida do  $\text{VO}_2$  em normóxia e 20 em hipóxia. O agrupamento dos pacientes de acordo com esta resposta mostra que a gravidade da insuficiência cardíaca foi a mesma, mas o nível de betabloqueio, como sugerido pelo aumento da FC durante o exercício em rampa, foi diferente. De fato, pacientes com menor betabloqueio tem um comportamento "normal" [5], ou seja, uma cinética do  $\text{VO}_2$  mais rápida em normóxia comparada com hipóxia (Grupo 1, Tabela 4), enquanto os indivíduos com betabloqueio elevado mostram uma cinética do  $\text{VO}_2$  mais rápida em hipóxia (Grupo 2). Deve ser notado, novamente, que o nível de betabloqueio não corresponde à dose de carvedilol, ainda que em hipóxia, os pacientes que recebiam uma dose diária mais baixa de carvedilol tinham uma cinética do  $\text{VO}_2$  mais rápida (Tabela 5), e uma diferença similar parece estar presente em normóxia sem alcançar significância estatística.

Por que os pacientes com um alto grau de betabloqueio funcional mostram uma cinética do  $\text{VO}_2$  mais rápida no início do exercício em hipóxia não está claro, mas algumas hipóteses podem ser sugeridas. Na verdade uma cinética mais rápida do  $\text{VO}_2$  implica num

rápido aumento do débito cardíaco, seja pelo volume sistólico ou pela frequência cardíaca, ou a um rápido aumento da diferença artério-venosa de oxigênio [15,16]. Este último pode ser devido a uma vasodilatação muscular seletiva induzida pela hipóxia [17-20]. A partir do presente estudo, nós sabemos que um rápido aumento da FC no início do exercício em hipóxia está excluído porque a  $\tau$  da FC é mais baixa em normóxia, ou seja, a cinética é mais rápida. No entanto, na hipóxia aguda, mas não na crônica, para qualquer valor de  $\text{VO}_2$ , o débito cardíaco é superior [21-25].

Com efeito, na hipóxia aguda, o tônus simpático que influencia a frequência cardíaca e o tônus vascular periférico está aumentado [26]. É possível que pacientes com maior betabloqueio tenham o tônus vasoconstritor mais baixo que permite, durante o exercício em hipóxia, uma cinética mais rápida do  $\text{VO}_2$  devido a um maior débito cardíaco e/ou a uma distribuição mais funcional do débito cardíaco em direção aos músculos ativos no exercício [27]. Na verdade, o débito cardíaco aumenta em hipóxia, mesmo durante betabloqueio [28]. Infelizmente, não foram feitas medidas de pressão arterial sistêmica no início do exercício. Isto foi feito para podermos coletar dados da cinética do  $\text{VO}_2$  sem interferências, evitando qualquer possível distração dos pacientes devido à aferição da pressão arterial. Portanto, nossa sugestão sobre uma diferença nas mudanças na pós-carga em hipóxia entre os sujeitos com alto e baixo betabloqueio devido à diferença na atividade de  $\beta$ -receptores periféricos, é puramente especulativa. Além disso, a ação  $\alpha$ -lítica do carvedilol pode também desempenhar um papel [29,30]. Na verdade,  $\alpha$ -adrenoceptores atenuam a vasoconstrição simpática induzida pela hipóxia sistêmica em ratos pelo aumento da diminuição da resistência vascular muscular induzida pela hipóxia sistêmica e a resposta de dilatação nos músculos esqueléticos [30-32].

Além disso, o bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos aumenta a vasodilatação do antebraço induzida pela hipóxia [33]. Com efeito, uma vasodilatação seletiva nos vasos musculares pode aumentar a extração de oxigênio e, portanto, ser responsável pelas diferenças observadas na cinética de oxigênio [34]. No entanto, apesar da hipótese acima apresentada, o mecanismo que permite uma cinética de  $\text{VO}_2$  mais rápida em hipóxia em indivíduos com alto nível de betabloqueio permanece desconhecido. Portanto, mais estudos são necessários para entender as bases fisiológicas da cinética de oxigênio mais rápida no início do exercício em hipóxia em indivíduos com um alto betabloqueio funcional. Também é desconhecido se a mesma cinética se aplica à fase de recuperação, que não foi avaliada no presente estudo, e se esse comportamento é específico do carvedilol, um agente bloqueador dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  com ação  $\alpha$ -lítica, ou engloba também os outros beta-bloqueadores.

O presente estudo tem algumas limitações experimentais que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, para analisar o que pode ser considerado como uma carga equivalente às atividades diárias regulares, arbitrariamente empregamos uma carga igual a 50% da capacidade individual de exercício. Reconhece-se que esta carga pode estar abaixo ou acima do limiar de anaerobiose e que a carga foi ajustada apenas à carga do pico do exercício e não à do limiar de anaerobiose. Fizemos isso para proporcionar uma carga mais fácil de reproduzir nas atividades diárias de todos os pacientes. Em segundo lugar, a carga do teste de carga constante em hipóxia não foi derivada de um teste de capacidade de exercício em hipóxia [35]. Fizemos isso para poder comparar de forma mais direta os testes em normóxia e hipóxia.

Em conclusão, pacientes com insuficiência cardíaca tratados com carvedilol realizando um exercício a 50% da sua capacidade de exercício em hipóxia, simulando uma altitude de 2000 m têm  $\text{VO}_2$  maior, equivalente a ~20% da carga de trabalho. Inesperadamente, no início do exercício, em pacientes com alta função betabloqueadora, a cinética do  $\text{VO}_2$ , mas não a cinética da FC, foi mais rápida em hipóxia. Portanto, sujeitos com insuficiência cardíaca devem ser avisados de um aumento de 20% do  $\text{VO}_2$  durante o exercício moderado, mas que o início do exercício não é, em geral, prejudicado na altitude quando tratados com carvedilol.

### **Agradecimento**

Marlus Karsten recebeu apoio financeiro da CAPES (PDEE/Programa de doutorado no país com estágio no exterior – BEX 5147/09-3), Ministério da Educação do Brasil.

**Conflito de interesse:** nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- [1]. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Bussotti M, Conca C, Lomanto M, et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000; 109:450–455.
- [2]. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88:453–459.
- [3]. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:150–164.
- [4]. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:300–311.
- [5]. Cleuziou C, Perrey S, Lecoq AM, Candau R, Courteix D, Obert P. Oxygen uptake kinetics during moderate and heavy intensity exercise in humans: the influence of hypoxia and training status. *Int J Sports Med* 2005; 26:356–362.
- [6]. Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, Palermo P, Cattadori G, La Gioia R, et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:498–504.
- [7]. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60:2020–2027.
- [8]. Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987; 59:669–674.
- [9]. Belardinelli R, Zhang YY, Wasserman K, Purcaro A, Agostoni PG. A four-minute submaximal constant work rate exercise test to assess cardiovascular functional class in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81:1210–1214.
- [10]. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:729–735.
- [11]. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341–1362.

- [12]. Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M, De Vita S, Palermo P. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 2002; 122:2062–2067.
- [13]. Agostoni P, Apostolo A, Cattadori G, Salvioni E, Berna G, Antonioli L, et al. Effects of beta-blockers on ventilation efficiency in heart failure. *Am Heart J* 2010; 159:1067–1073.
- [14]. Magri D, Palermo P, Cauti FM, Contini M, Farina S, Cattadori G, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of beta-blockers and beta-blocker dose. *Cardiovasc Ther* 2010; doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00184.x.
- [15]. De Cort SC, Innes JA, Barstow TJ, Guz A. Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. *J Physiol* 1991; 441:501–512.
- [16]. Kemps HM, Schep G, Hoogsteen J, Thijssen EJ, De Vries WR, Zonderland M, et al. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects. *Neth Heart J* 2009; 17:238–244.
- [17]. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994; 74:543–594.
- [18]. Walsh MP, Marshall JM. The early effects of chronic hypoxia on the cardiovascular system in the rat: role of nitric oxide. *J Physiol* 2006; 575:263–275.
- [19]. Ray CJ, Marshall JM. Measurement of nitric oxide release evoked by systemic hypoxia and adenosine from rat skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 2005; 568:967–978.
- [20]. Pyner S, Coney A, Marshall JM. The role of free radicals in the muscle vasodilatation of systemic hypoxia in the rat. *Exp Physiol* 2003; 88:733–740.
- [21]. Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, et al. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1987; 63:531–539.
- [22]. Karliner JS, Sarnquist FF, Graber DJ, Peters Jr RM, West JB. The electrocardiogram at extreme altitude: experience on Mt. Everest. *Am Heart J* 1985; 109:505–513.
- [23]. Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Moore LG, et al. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70:112–136.
- [24]. Wolfel EE, Selland MA, Cymerman A, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, et al. O<sub>2</sub> extraction maintains O<sub>2</sub> uptake during submaximal exercise with beta-adrenergic blockade at 4,300m. *J Appl Physiol* 1998; 85:1092–1102.
- [25]. Bender PR, Groves BM, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Hamilton AJ, et al. Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1988; 65:2592–2597.



- [26]. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE, Groves BM, Sutton JR, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol* 1991; 261:E419–E424.
- [27]. Agostoni P, Wasserman K, Perego GB, Marenzi GC, Guazzi M, Assanelli E, et al. Oxygen transport to muscle during exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:1120–1124.
- [28]. Richardson DW, Kontos HA, Raper AJ, Patterson Jr JL. Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. *J Clin Invest* 1967; 46:77–85.
- [29]. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9:269–277.
- [30]. Coney AM, Marshall JM. Contribution of alpha2-adrenoceptors and Y1 neuropeptide Y receptors to the blunting of sympathetic vasoconstriction induced by systemic hypoxia in the rat. *J Physiol* 2007; 582:1349–1359.
- [31]. Marshall JM, Metcalfe JD. Analysis of the cardiovascular changes induced in the rat by graded levels of systemic hypoxia. *J Physiol* 1988; 407:385–403.
- [32]. Mian R, Marshall JM. The roles of catecholamines in responses evoked in arterioles and venules of rat skeletal muscle by systemic hypoxia. *J Physiol* 1991; 436:499–510.
- [33]. Weisbrod CJ, Minson CT, Joyner MJ, Halliwill JR. Effects of regional phentolamine on hypoxic vasodilatation in healthy humans. *J Physiol* 2001; 537:613–621.
- [34]. Dinunno FA. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Alpha-adrenergic receptors and functional sympatholysis in skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol* 2003; 543:237–248.
- [35]. Agostoni P, Valentini M, Magri D, Revera M, Caldara G, Gregorini F, et al. Disappearance of isocapnic buffering period during increasing work rate exercise at high altitude. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15:354–358.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

O primeiro estudo, que foi proposto a fim de avaliar a limitação ventilatória e a eficiência cardiorrespiratória durante exercício físico dinâmico em pacientes com IM recente não complicado, apresentou informações relevantes para os profissionais de saúde que atuam na prevenção e reabilitação cardiovascular. A partir deste estudo identificou-se que pacientes com IM recente apresentam: i) limitação ventilatória ao exercício dinâmico; ii) ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio durante exercício dinâmico; iii) cinética do consumo de oxigênio mais lenta que a cinética da frequência cardíaca na fase inicial do exercício físico dinâmico, independentemente da intensidade aplicada; e iv) cinética do consumo de oxigênio mais lenta no exercício moderado, quando comparados com sujeitos saudáveis.

Embora os mecanismos fisiopatológicos não tenham sido completamente esclarecidos, é importante ressaltar que estes resultados foram observados em pacientes que não apresentavam disfunção ventricular esquerda, fraqueza muscular respiratória ou função pulmonar reduzida. Novas investigações, que empreguem métodos de estudo complementares, são importantes para a elucidação dos mecanismos que geram tais limitações ao exercício dinâmico. Além disso, estudos que considerem a evolução temporal da doença e o efeito do treinamento físico poderão trazer novas contribuições à práxis fisioterápica.

O segundo estudo mostrou que pacientes com IC crônica, que fazem uso de carvedilol, apresentam consumo de oxigênio 20% maior em hipóxia (altitude simulada) do que em normóxia durante a realização de exercício dinâmico moderado. Além disso, apresentaram cinética do consumo de oxigênio mais rápida em hipóxia, com exceção dos que tiveram menor bloqueio funcional dos receptores beta. Aparentemente, a resposta mais rápida do consumo de oxigênio no início do exercício moderado em altitude simulada está relacionada com mecanismos periféricos, provavelmente mediados pelo carvedilol.

Ainda que investigações complementares sejam necessárias para a elucidação dos mecanismos de resposta ao exercício em altitude simulada, pode-se inferir que pacientes tratados com carvedilol que realizem exercício dinâmico moderado em locais com 2000 metros de altitude, não apresentam comprometimento metabólico no início das atividades físicas. Contudo, no decorrer da realização do exercício dinâmico, apresentam maior consumo

de oxigênio e maiores valores de frequência cardíaca. A análise das respostas a outras drogas beta-bloqueadoras está em andamento, assim como a avaliação do comportamento da função pulmonar, da capacidade de exercício e da atividade quimiorreflexa, tanto em normóxia como em simulação de altitude.

Um aspecto relevante aos dois estudos que analisaram a cinética na fase inicial do exercício é a possibilidade de avaliação do comportamento do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca na fase de recuperação do exercício dinâmico, o que pode incrementar o entendimento dos mecanismos centrais e periféricos envolvidos na limitação ao exercício nos sujeitos avaliados. Além disso, a análise da cinética pode ser aplicada em outras variáveis, de maneira a complementar o conjunto de informações já analisadas.

Os estudos aqui apresentados podem, além dos resultados tecnicamente descritos, mostrar aos fisioterapeutas que os pacientes portadores de doenças cardiovasculares agudas ou crônicas estão sujeitos a diferentes e complexos mecanismos de limitação ao exercício dinâmico que podem, ainda, ser alterados pela terapêutica medicamentosa. Fica evidente, também, a importância do componente periférico após IM e não somente na IC crônica. Finalmente, a limitação ventilatória após IM parece ser um novo campo de estudo, especialmente se pacientes com maior comprometimento ventricular, pulmonar e da musculatura respiratória forem investigados.

## **6. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO**

---

## 6. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

---

Durante o período de realização do Doutorado (2007-2011), tive oportunidade de participar e colaborar direta ou indiretamente em diferentes atividades vinculadas ou não ao projeto de doutorado. As atividades não vinculadas ao doutorado, na sua maioria, foram desenvolvidas no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos e estavam relacionadas com a participação em outros projetos de pesquisa. Além disso, também desenvolvi atividades relacionadas ao doutorado com estágio no exterior, realizado na Università degli Studi di Milano.

### 6.1 Participação em projetos do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular

A participação, desde a fase inicial de seu planejamento, no projeto de pesquisa *“Avaliação cardiorrespiratória, da limitação ventilatória e da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com infarto do miocárdio, submetidos à intervenção fisioterapêutica na fase II da reabilitação cardiovascular”*, ao qual estão vinculados os estudos apresentados nesta tese, proporcionou-me ainda a oportunidade de, em conjunto com a Prof<sup>a</sup> Dra Aparecida Maria Catai:

- Colaborar na elaboração de um projeto que recebeu auxílio financeiro do CNPq, via Edital Universal.
- Co-orientar, informalmente, a Dissertação de Mestrado da colega Laura Maria Tomazi Neves (Caracterização da força e endurance muscular respiratória de pacientes após infarto do miocárdio e sua correlação com a tolerância ao exercício submáximo). Como resultado deste estudo, foram produzidos dois artigos, um submetido e em fase de revisão e outro a ser submetido. Dados preliminares também foram apresentados em eventos internacionais (ERS 2010 e SIFR 2010).
- Co-orientar o aluno de iniciação científica Thomas Beltrame, que teve seu estudo premiado no SIFR 2010 como melhor Comunicação Oral na categoria Graduação (Avaliação da cinética do consumo de oxigênio em diferentes testes de exercício com carga constante em homens aparentemente saudáveis e após infarto do miocárdio).

Também participei diretamente da elaboração do projeto “*Respostas cardiovasculares a procedimentos de avaliação e intervenção em fisioterapia cardiorrespiratória e a diferentes manobras autonômicas*”. Dois subprojetos foram desenvolvidos por alunos de iniciação científica, os quais tive oportunidade de co-orientar:

- Vinícius Minatel (Respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva e à medida de PEmáx em jovens saudáveis). Resultados apresentados no ERS 2010. Um artigo está na fase final de elaboração.
- Isabela Gracindo Pissinato e Ynara Lopes Nicolau (Respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva e à aplicação de pressão expiratória positiva nas vias aéreas em jovens aparentemente saudáveis). Resultados preliminares apresentados no SIFR 2010. Um artigo está na fase final de elaboração.

Além destes projetos, nos quais estive diretamente envolvido, colaborei com outros colegas de pós-graduação do NUPEF em diferentes fases dos seus projetos, entre os quais cito: Victor Ribeiro Neves, Poliana Hernandes Leite, Sílvia Cristina Garcia de Moura, Luciana DiThommazo, Viviane Castello, Thomas Beltrame.

## **6.2 Atividades relacionadas ao estágio no exterior**

De 31 de maio a 26 de setembro de 2010, realizei estágio no Laboratório de Fisiopatologia Cardiorespiratória (FPCR) do Centro Cardiologico Monzino, vinculado à Università degli Studi di Milano, sob a tutoria do Prof. Dr. Piergiuseppe Agostoni (ANEXO F). Neste período realizei diversas atividades, entre as quais:

- Treinamento do método de aplicação e avaliação do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica;
- Identificação da respiração periódica durante TECPs em pacientes com insuficiência cardíaca crônica;
- Análise da cinética de parâmetros cardiorrespiratórios obtidos em TECPs realizados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Esta atividade resultou no terceiro estudo, apresentado nesta tese;
- Participação na coleta de dados com avaliação indireta do débito cardíaco durante TECPs, com emprego de metodologia desenvolvida no próprio laboratório;
- Participação na discussão de dados referentes aos projetos em andamento no laboratório.

A possibilidade de participar do cotidiano de uma equipe que desenvolve pesquisas em um ambiente reconhecidamente clínico; o convívio com diferentes profissionais e dinâmicas de trabalho, além dos aspectos culturais, foram muito importantes para minha formação científica, profissional e pessoal.

### **6.3 Produção técnico-científica relacionada às atividades desenvolvidas no período do doutorado**

- **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)**

1. KARSTEN M, BELTRAME T, NEVES VR, REIS MS, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Assessment of heart rate and oxygen uptake kinetics in post-myocardial infarction patients: preliminary results In: ERS Annual Congress, 2010, Barcelona, Espanha. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2010. v.36.
2. NEVES LMT, KARSTEN M, NEVES VR, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Assessment of respiratory muscle function in post-myocardial infarction patients: preliminary results. In: ERS Annual Congress, 2010, Barcelona, Espanha. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2010. v.36.
3. MINATEL V, KARSTEN M, NEVES LMT, PISSINATO IG, NEVES VR, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Heart rate response to Valsalva maneuver and maximal expiratory pressure in healthy young men In: ERS Annual Congress, 2010, Barcelona, Espanha. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2010. v.36.
4. BELTRAME T, KARSTEN M, REIS MS, NEVES VR, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Avaliação da cinética do consumo de oxigênio em diferentes testes de exercício com carga constante em homens aparentemente saudáveis e após infarto do miocárdio In: XV Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, 2010, Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP, Brasil: ABRAPG-Ft, 2010. v.14.
5. NEVES LMT, KARSTEN M, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Comportamento ventilatório e metabólico na avaliação da endurance dos músculos inspiratórios de indivíduos pós-infarto do miocárdio In: XV Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, 2010, Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP, Brasil: ABRAPG-Ft, 2010. v.14.
6. PISSINATO IG, KARSTEN M, NEVES LMT, MINATEL V, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Respostas da frequência cardíaca à manobra de valsalva e à aplicação de pressão expiratória positiva nas vias aéreas em jovens aparentemente saudáveis In: XV Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, 2010, Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP, Brasil: ABRAPG-Ft, 2010. v.14.
7. NEVES VR, KARSTEN M, SANTOS MDB, VERZOLA RMM, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Assessment of cardiac autonomic function during deep breathing test in acute myocardial infarction In: ERS Annual Congress, 2009, Viena, Áustria. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2009. v.34. p.397s.
8. CASTELLO V, KARSTEN M, SIMOES RP, BASSI D, ANICETO IAV, CATAI AM, BORGHI-SILVA A. The influence of moderate-intensity aerobic training on heart rate variability in obese



patients undergoing to bariatric surgery In: ERS Annual Congress, 2009, Viena, Áustria. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2009. v.34. p.397s.

9. MINATEL V, KARSTEN M, PISSINATO IG, BELTRAME T, NEVES LMT, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva e à medida de PEmáx em jovens saudáveis In: V Congresso Sulbrasileiro de Fisioterapia Cardiorrespiratória - SULBRAFI, 2009, Florianópolis, SC. **Revista Inspirar - Anais do V SULBRAFI**. Curitiba, PR: INSPIRAR - CENTRO DE ESTUDOS, PESQUISA E EXTENSÃO EM SAÚDE, 2009. v.1. p.62.

10. MINATEL V, CATAI AM, KARSTEN M, NEVES LMT, BORGHI-SILVA A, BELTRAME T, PISSINATO IG. Respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva e a medida de pressão expiratória máxima em jovens saudáveis In: XVII Congresso de Iniciação Científica da UFSCar, 2009, São Carlos, SP. **Anais do XVII CIC da UFSCar**, 2009.

11. LEITE PH, NEVES VR, SANTOS MDB, KARSTEN M, BORGHI-SILVA A, CATAI AM. Análise da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com infarto do miocárdio In: XIV Congresso Nacional de Ergometria, Exercício Físico e Reabilitação Cardiovascular, 2007, São Paulo - SP. **Anais do XIV Congresso Nacional de Ergometria, Exercício Físico e Reabilitação Cardiovascular**, 2007.

#### 6.4 Produção técnico-científica não vinculada ao doutorado

- **Artigo completo publicado em periódico**

1. SCHNAIDER J, KARSTEN M, CARVALHO T, LIMA WC. Influência da força muscular respiratória pré-operatória na evolução clínica após cirurgia de revascularização do miocárdio. *Fisioterapia e Pesquisa*, v.17, p.52 - 57, 2010.

- **Capítulos de livros publicados**

1. KARSTEN M, LEITE PH, NEVES VR. Eletrocardiografia Básica. In: *Fisioterapia na UTI*. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p. 119-142.

2. KARSTEN M, NEVES VR. Intervenção Fisioterápica na Fase Hospitalar do Infarto Agudo do Miocárdio. In: *Fisioterapia respiratória*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p. 519-538.

- **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)**

1. KARSTEN M, SCHNAIDER J, MATTE DL, LIMA WC. Validation of the self-paced step test for assessment of exercise tolerance in elderly people In: ERS Annual Congress, 2009, Viena. **European Respiratory Journal**. Sheffield, UK: ERS, 2009. v.34. p.505s - 506s.

2. KARSTEN M, BASSI D, TEIXEIRA LV, PEREIRA DT, SIMON KM. Analysis of glycemic behavior in elderly diabetics during the self paced step test In: XIV Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, 2008, Recife, PE. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP: ABRAPG-FT, 2008. v.12. p.32.

3. KARSTEN M, BASSI D, TEIXEIRA LV, PEREIRA DT, SIMON KM. Comparative analysis of glycemic and cardiovascular behavior in elderly diabetics during the assessment of the exercise tolerance In: XIV Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, 2008, Recife, PE. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, SP: ABRAPG-FT, 2008. v.12. p.32.

## 6.5 Participação em bancas

- **Trabalhos de conclusão de curso de graduação**

1. CATAI AM, KARSTEN M, REIS MS. Participação em banca de Thomas Beltrame. Avaliação do comportamento da frequência cardíaca e consumo de oxigênio na espirometria em protocolo descontínuo de carga em degrau, 2009. (Fisioterapia) Universidade Federal de São Carlos.
2. CATAI AM, KARSTEN M, TAKAHASHI ACM, PIRES DI LORENZO VA. Participação em banca de Vinícius Minatel. Respostas da frequência cardíaca à medida de pressão expiratória máxima estática e à manobra de valsalva em jovens saudáveis, 2009. (Fisioterapia) Universidade Federal de São Carlos.
3. KARSTEN M, BORGHI-SILVA A, REIS MS. Participação em banca de Heloísa Gianrgrossi Machado. Análise da frequência cardíaca e sua variabilidade em exercício físico dinâmico resistido no supino inclinado em pacientes com doença arterial coronariana, 2007. (Fisioterapia) Universidade Federal de São Carlos.
4. KARSTEN M, BORGHI-SILVA A, SIMOES RP. Participação em banca de Marli Gardim. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica durante exercício físico dinâmico descontínuo em cicloergômetro, 2007. (Fisioterapia) Universidade Federal de São Carlos.

## 6.6 Atividades diversas

Além das atividades vinculadas ao doutorado e à produção científica, neste período participei de diferentes atividades que contribuíram para a minha formação técnico-científica e profissional, como:

- Participação em cursos de formação complementar: Atualidades em Reabilitação Pulmonar (2007, SP) e Teste de Exercício Cardiopulmonar (2008, SP).
- Representação Discente na Coordenação de Pós-Graduação do PPGFt (2008/2009).
- Participação como membro/associado de associações científicas: ASSOBRAFIR, SOCESP, European Respiratory Society (ERS), CPX International, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).
- Participação como revisor *ad-hoc* de periódicos científicos: Revista Brasileira de Fisioterapia, Revista Fisioterapia em Movimento e Revista Fisioterapia e Pesquisa.
- Participação em eventos científicos: ERS 2009 e 2010 (apresentação de pôster); SIFR 2008 e 2010 (apresentação de pôster, conferencista, ministrante de curso, avaliador de trabalhos científicos); Congresso Brasileiro de Cardiologia 2007/2010 (seleção de trabalhos científicos); Simpósio de Fisioterapia da SOCESP 2007/2009 (participante, conferencista);

SULBRAFIIR 2007 e 2009 (apresentação de pôster, conferencista, ministrante de curso, avaliador de trabalhos científicos); Congresso Paulista de Terapia Intensiva 2007/2009 (conferencista); Congresso Paulista da ASSOBRAFIIR 2009 (conferencista, ministrante de curso); Fórum Nacional da ABRAPII-Ft 2007 e 2008 (participante), entre outros.

- Participação no projeto de pesquisa “Equação de referência para estimativa da distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos em população brasileira adulta: estudo multicêntrico”, coordenado pela Prof<sup>a</sup> Dra Raquel Rodrigues Britto (UFMG).



**ANEXO A**

---

Parecer 350/2007 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676

Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110

Fax: (016) 3361.3176

CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil

[propp@power.ufscar.br](mailto:propp@power.ufscar.br) - <http://www.propp.ufscar.br/>

## CAAE 0104.0.135.000-07

**Título do Projeto:** Avaliação cardiorrespiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com infarto do miocárdio submetidos a intervenção fisioterapêutica na fase II da reabilitação cardiovascular

**Classificação:** Grupo III

**Pesquisadores (as):** Marlus Karsten, Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (orientadora)

### Parecer Nº. 350/2007

#### 1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ e ao término do estudo.

#### 2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: A proposta de estudo apresentada atende às exigências éticas e científicas fundamentais previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

#### 3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 12 de dezembro de 2007.

*p/ Maria Isabel R. Bretter*  
Profa. Dra. Cristina Paiva de Sousa  
Coordenadora do CEP/UFSCar

**ANEXO B**

---

Comprovante de submissão do manuscrito “*Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients*” ao Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.

---

## [Fwd: JCRP Submission Confirmation for VENTILATORY INEFFICIENCY AND EXPIRATORY FLOW LIMITATION DURING EXERCISE TESTING IN RECENT MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS]

---

mcatai@ufscar.br <mcatai@ufscar.br>  
Para: marlus70@gmail.com

18 de abril de 2011 22:25

Oi Marlus, seguem os dados solicitados! (abaixo).

Fiz a confirmação em torno de 19:15 e às 19:21 recebi a confirmação abaixo!

Abcs, Catai.

----- Mensagem Original -----

Assunto: JCRP Submission Confirmation for VENTILATORY INEFFICIENCY AND EXPIRATORY FLOW LIMITATION DURING EXERCISE TESTING IN RECENT MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

De: "JCRP" <jcrp@smithbucklin.com>

Data: Seg, Abril 18, 2011 7:21 pm

Para: "Aparecida M Catai" <mcatai@ufscar.br>

-----

Apr 18, 2011

Dear Dr Catai,

Your submission entitled "VENTILATORY INEFFICIENCY AND EXPIRATORY FLOW LIMITATION DURING EXERCISE TESTING IN RECENT MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS" has been received by the journal editorial office.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind Regards,

Journal of Cardioplumonary Rehabilitation and Prevention



**ANEXO C**

---

Manuscrito “*Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during exercise testing in recent myocardial infarction patients*”, submetido ao Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.

## **VENTILATORY INEFFICIENCY AND EXPIRATORY FLOW LIMITATION DURING EXERCISE TESTING IN RECENT MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS**

Marlus Karsten, MSc<sup>a</sup>, Laura Maria Tomazi Neves, MSc<sup>a</sup>, Victor Ribeiro Neves, MSc<sup>a</sup>, Thomas Beltrame, PT<sup>a</sup>, Ross Arena, PhD<sup>b</sup>, Audrey Borghi-Silva, PhD<sup>a</sup>, Aparecida Maria Catai, PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

<sup>b</sup>Physical Therapy Program, Department of Orthopaedics and Rehabilitation, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA.

Research supported by CNPq (#483945/2007-2) and FAPESP (#05/54838-9) to Aparecida Maria Catai, and CNPq (#140238/2008-5) to Marlus Karsten.

Address for correspondence:

Aparecida Maria Catai

Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF),  
Departamento de Fisioterapia, UFSCar

Via Washington Luís, km 235

13565-905 São Carlos, SP, Brasil

Telephone: +55 16 3351 8705 – Fax: +55 16 3361 2081

e-mail: mcatai@ufscar.br

Word count: 2870

**ABSTRACT**

**Purpose:** Ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation (EFL) during dynamic exercise are found in patients with chronic heart failure. However, it is not known whether these alterations occur soon after uncomplicated myocardial infarction (MI) in patients with preserved ventricular and pulmonary function (PF). The objective of this study was to evaluate ventilatory efficiency and EFL during dynamic exercise in subjects with preserved PF who recently suffered an uncomplicated MI.

**Methods:** Eight men ( $49\pm 8$  years) with a recent MI (RMI) and ten apparently healthy men ( $48\pm 9$  years) (CG) underwent a PF assessment, ramp cardiopulmonary exercise test (CPET) and three constant workload exercise tests (CWET), at intensities corresponding to ventilatory anaerobic threshold (VAT) identified during CPET, and at 25% above and below the VAT. During CPET, the oxygen uptake efficiency slope (OUES), the minute ventilation/carbon dioxide production ( $VE/VCO_2$ ) slope and the ventilatory reserve index were evaluated. During CWETs, tidal flow-volume loops were evaluated to identify expiratory flow limitation (EFL) during exercise.

**Results:** The RMI group presented lower rest expiratory reserve volume ( $0.9\pm 0.3$  vs.  $1.8\pm 0.5$  L;  $p<0.05$ ) and OUES ( $1836\pm 470$  vs.  $2695\pm 258$ ;  $p<0.01$ ) compared to the CG. RMI group also demonstrated EFL during all three CWETs, whereas the CG presented EFL only during the higher intensity CWET.

**Conclusions:** Recent uncomplicated MI is associated with both ventilatory inefficiency and expiratory flow limitation during dynamic exercise, even when there is no reduction in ventricular and pulmonary function, as well as respiratory muscle strength, are preserved at rest.

**Key words:** cardiopulmonary exercise test; ventilatory efficiency; OUES; flow-volume loop; breathing strategy.

**Word count:** 242

## INTRODUCTION

The ability to perform dynamic exercise after a myocardial infarction (MI) is negatively impacted by alterations in the cardiovascular, metabolic and/or musculoskeletal systems [1,2]. Moreover, alterations in pulmonary mechanics, respiratory muscle weakness and ventilation-perfusion matching, among other mechanisms, may also compromise the exercise response in these patients [3-7]. These latter alterations have been widely studied in patients with chronic heart failure (CHF) [7-14], a condition that is frequently associated with a reduction in respiratory muscle strength [15-18].

Expiratory flow limitation and ventilatory inefficiency during exercise can be evaluated during cardiopulmonary exercise testing (CPET) [19-21] by different methods, such as tidal flow-volume loop (FVLex) [21-23], the minute ventilation-carbon dioxide production ( $VE/VCO_2$ ) slope [24-29] and the oxygen uptake efficiency slope (OUES) [29-34]. The use of all these methods to evaluate patients with heart failure has been proven to provide clinically valuable information regarding functional status, disease severity and prognosis [23,25-28,32,33]. Moreover, the analysis of breathing strategy has been employed in healthy subjects and heart failure patients [35,36]. The breathing strategy analysis identifies changes in the end-expiratory lung volume and provides insight into the volumetric response to exercise [22].

However, to our knowledge, few studies in this area have been carried out in patients diagnosed with coronary artery disease, particularly in those who have recently suffered a MI. Moreover, the limited research in this area has only investigated ventilatory efficiency [29,31,34]. To date, these initial studies have demonstrated the following: the OUES and  $VE/VCO_2$  slope are related to progressive remodeling of the left ventricle, systolic dysfunction, and indices of neurohormonal activation [29]; the OUES is strongly correlated with peak exercise oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) [29,31], significantly improves after several months of exercise training [31], and has positive predictive value in patients presenting with symptoms suggestive of myocardial ischemia [34].

Even though the above-mentioned studies indicate the clinical utility of these parameters, none of them were performed shortly after a cardiac event, the period in which patients resume their activities of daily living and are ideally referred to cardiovascular rehabilitation. Therefore, the primary

objective of the present study was to test the hypothesis that individuals who had recently suffered an uncomplicated MI, whose ventricular and pulmonary function as well as respiratory muscle strength were preserved, would present with expiratory flow limitation and ventilatory inefficiency during dynamic exercise.

## **MATERIALS AND METHODS**

This observational cross-sectional study was approved by the local institutional research board (Resolution 350/2007).

### **Subjects**

Sixty-five men with a recent history of MI who had been admitted to the coronary care unit of the local hospital and 21 apparently healthy men from the local community were invited to participate in the study (Figure 1). Sixteen of the men who had suffered recent MI and 12 of the apparently healthy men agreed to participate in the study. All subjects gave written informed consent and were submitted to clinical evaluation, 12-lead electrocardiography at rest, CPET [2], pulmonary function testing [37] and maximal respiratory pressure assessment [38]. Reference values for the Brazilian population were used to determine the expected normal response for each variable [39, 40].

The following exclusion criteria were applied: body mass index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; a past diagnosis of any musculoskeletal, neurological, metabolic, respiratory or vascular disease; inappropriate blood pressure or electrocardiographic response during CPET; moderate to severe ventilatory obstructive and/or restrictive dysfunction.

Eighteen men assigned to the two groups completed all components of the experimental protocol and were thus included in the final analysis. The recent MI (RMI) group included eight men with a recent (15-45 days) history of uncomplicated (Killip I-II) MI, with no previous history of MI or other cardiac disease. The RMI group had also not previously participated in a cardiovascular rehabilitation

program. The control group (CG) consisted of ten apparently healthy men who met the same inclusion and exclusion criteria.

### **Experimental Procedures**

Procedures were carried out in the morning at the cardiovascular physiotherapy laboratory, with appropriate conditions of temperature (20-22°C) and humidity (40-60%), by a team of skilled researchers. Procedures were performed to familiarize the subjects with the experimental protocols, technical personnel, and the equipment and materials involved. Subjects were instructed to avoid both caffeinated and alcoholic beverages as well as any strenuous exercise on the day before as well as the morning of the test protocol. They were also instructed to have a light meal at least 2 hours prior to the tests. On the day of the experiment, the subjects were interviewed and examined before the test to determine if they were in good health and had slept properly the night before, and that baseline cardiovascular parameters (HR and systemic blood pressure) were within normal limits. Intervals between evaluations were from two to seven days.

### **Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET)**

One day prior to CPET, all subjects participated of a test to identify their maximal walking velocity on a treadmill, defined as the maximal comfortable walking cadence prior to transitioning to a run. This test consisted of 0.5 km/h increases every 30 s, from 2.4 km/h without slope until either the subject reported or the researcher observed difficulty with walking. At this point, speed was increased at a rate of 0.1 km/h until the subject transitioned to running. The CPET was performed on a treadmill (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brazil) using a ramping protocol. The protocol consisted of a four-minute warm-up (2.4 – 3.0 km/h, no slope), followed by a three minute incremental increase in velocity, until the previously identified personal limit, and then by an incremental increase in elevation (0.5% each 15 s). The test was terminated when the subject presented signs and/or symptoms of

maximal exertional fatigue. The test was followed by one minute of active recovery (2.4 km/h, no slope) and two minutes of passive recovery.

Ventilatory and metabolic parameters were collected breath-by-breath (CPX-D/BreezeSuite 6.4.1, Medical Graphics, St Paul, USA) and were analyzed after averaging the data over eight breath-to-breath respiratory cycles. The CPET system was calibrated before each test with respect to both airflow and O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> analyzers [21]. Electrocardiogram (ECG) was continuously monitored (Active, Ecafix, São Paulo, Brazil) and heart rate (HR) was recorded by digital telemetry system (Polar<sup>®</sup> S810i; Polar Electro Oy, Kempele, Finland). HR acquired data were transmitted to a computer for subsequent analysis. Blood pressure was assessed every two minutes as well as rating of perceived exertion by the Borg scale (CR10).

Three independent evaluators determined the ventilatory anaerobic threshold (VAT) [41] and the respiratory compensation point (RCP) [21]. The highest averaged VO<sub>2</sub> value observed in the last 30 seconds of exercise was considered the VO<sub>2peak</sub> [20]. Respiratory exchange ratio (RER), defined as the ratio between VCO<sub>2</sub> and VO<sub>2</sub> [21], and the ventilatory reserve index (VRI) [36], expressed according to maximal voluntary ventilation (MVV) and minute ventilation (VE) by the equation:  $VRI(\%) = [(MVV-VE)/MVV] \times 100$ , were measured at VAT and peak exercise. The OUES [42] and VE/VCO<sub>2</sub> slope [24] were also calculated from the second minute of test until the RCP. Predicted OUES values were obtained using a previously described equation [43].

### **Constant workload exercise test**

Three constant workload exercise tests (CWETs) were performed to evaluate the expiratory flow limitation (EFL) and the breathing strategy at variable exercise intensities. The protocol employed was developed in our laboratory based on a previous study [44] and pilot work. The CWETs workloads (speed and slope) were related to CPET values of VO<sub>2</sub> at the VAT, VAT minus 25% and VAT plus 25%. Thus, a moderate workload (MOD), corresponding to VAT minus 25%, and two high workloads corresponding to VAT (HI-1) and VAT plus 25% (HI-2) were employed. After a warm-up period,

there was a single increment to the pre-established intensity, which corresponding to speed and slope at MOD, HI-1 or HI-2, which was continued for 10 minutes. During the last four minutes of each CWET, the tidal flow-volume loops were measured. A recovery period immediately followed each test. Figure 2 illustrates the phases of the protocol. CWETs were performed in increasing order of intensity [44]. The subjects rested for 30 to 60 minutes between each test.

### **Tidal flow-volume loop during exercise**

EFL was evaluated by comparing the tidal flow-volume loops (FVLex), obtained after performance of inspiratory capacity (IC) maneuvers, with the maximal flow-volume loop (MFVL) measured before each CWET [22]. IC maneuvers performed during the last four minutes of the CWET protocol, at one minute intervals, were used to correctly place the FVLex within the MFVL. Three representatives FVLex were selected from each intensity and a mean curve was used to analyze the data. EFL was defined as the percentage of the expiratory FVLex that reached or surpassed the MFVL obtained during the pre-CWET pulmonary function test (Figure 3).

### **Pulmonary function test**

These tests were performed before and after each CWET [37]. Pre-CWET exams allowed the identification of variables that were used as a reference for the MFVL and for comparison with the variables obtained during CWETs. The post-CWET pulmonary function test was carried out to evaluate the presence of bronchodilation due to aerobic exercise [22]. The following variables were assessed: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), IC and expiratory reserve volume (ERV). During CWETs, IC, tidal volume (TV), respiratory rate (RR), forced maximal inspiratory flow (FIFmax), forced maximal expiratory flow (FEFmax), and EFL values were obtained. Inspiratory reserve volume (IRV) was obtained using the equation  $IRV = FVC - (ERV + TV)$ . The following ratios were calculated:  $ERV/FVC$ ,  $VRI/FVC$ ,  $TV/IC$  and  $IC/FVC$ , as well



as the changes from rest to CWET of ERV ( $\Delta$ ERV) and IC ( $\Delta$ IC). This  $\Delta$  values were employed to identify the breathing strategy.

### **Statistical analysis**

Sample size was based on the analysis of the OUES/kg values obtained in the pilot study (RMI=4; CG=4) with  $\beta=0.8$  and  $\alpha=0.05$ . The results suggested 6 subjects in each group. We reached a statistical power of 92% with RMI=8 and CG=10. The Shapiro-Wilk test was used to verify data distribution. When the distribution was normal, the data were presented as mean and standard deviation, and when the distribution was not normal, they were presented as median, maximum and minimum values. The following tests were used for intergroup comparison: unpaired t-test, Mann-Whitney and Fisher's exact test. One-way ANOVA (Tukey's post-hoc), Kruskal-Wallis ANOVA (Dunn's post-hoc) or the Chi-square test were used for intragroup comparisons. The level of significance was set at  $p<0.05$ .

### **RESULTS**

Table 1 lists the demographic characteristics of the subjects studied. There were no differences in age, cardiorespiratory parameters at rest, comorbidities, respiratory muscle strength or anthropometric characteristics, except for height. Pulmonary function tests revealed that the ERV values in the CG were twice the predicted values and different from the values found in the RMI group. The difference in height did not influence the PF testing results because the values were corrected by the predicted value. RMI subjects had preserved ventricular function (8/8) with an ejection fraction higher than 50% according to ventriculography; they mostly used optimized doses of  $\beta$ -blocking medication (7/8), hypolipemiant (7/8), aspirin (7/8), clopidogrel (6/8) and inhibitors of the angiotensin I conversion enzyme (3/8).

## **CPET**

Table 2 shows that RMI subjects achieved a lower workload,  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VCO}_2$  and HR compared to the CG, both at the VAT and peak exercise levels. When RMI was compared to CG, the respiratory exchange ratio (RER) was lower at VAT and higher at peak exercise, whereas VRI was higher at VAT. The OUES in absolute values as well as relative to body mass and predicted values was significantly lower in the RMI group (Table 3).

## **CWET**

The ventilatory parameters of each group were compared among the three CWET intensities and between groups for each intensity (Table 4). The groups presented with similar responses regarding IC and FEFmax. The CG's TV, FIFmax and RR values demonstrated significant variation at each intensity, particularly between MOD and HI-2. TV and FIFmax were significantly different at HI-2 for CG compared to the RMI group. The RMI group demonstrated an EFL in all three submaximal exercise intensities whereas the CG only demonstrated an EFL at the HI-2 intensity (Table 4).

## **DISCUSSION**

The present study indicates that subjects who have suffered a recent uncomplicated MI and present with preserved resting ventricular and pulmonary function still demonstrate signs of ventilatory inefficiency and expiratory flow limitations during aerobic exertion, which was independent of exercise intensity. Furthermore, this study showed that such subjects recently suffering an uncomplicated MI have lower ERV values compared to apparently healthy subjects.

### **Ventilatory efficiency**

OUES is a potential submaximal surrogate for cardiorespiratory functional capacity. It has been utilized under different clinical conditions [29-34,42], but not with respect to recent MI. Our results

show that the RMI subjects presented with a reduced OUES,  $\text{VO}_2$  at VAT and  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  values, which corroborates the results of previous studies [29-33,42]. Low  $\text{VO}_2$  values may be related to the lower HR values reached and to the functional limitation of RMI, which led this group to reach VAT and peak effort at lower workloads.

A reduced OUES may be connected to the premature VAT [31], both because of the lower  $\text{VO}_2$  and increase in ventilation, which is potentially necessary to compensate for the excessive production of  $\text{VCO}_2$  [42]. Because the RMI group presented with higher ventilatory reserve at VAT, it can be inferred that other factors may have influenced the OUES reduction in these patients, such as: a reduction in the perfusion of pulmonary interstitial tissue and respiratory muscles, increased physiological dead space, and impairment of the mechanisms of oxygen delivery and extraction in peripheral muscles [20,31,42,45].

Even though there was no statistically significant difference, the RMI group presented with a slightly higher  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope, which is related to reduced pulmonary perfusion and increased physiological dead space [8,20,24,27]. The RMI group also presented with a slightly lower oxygen pulse values, which may indirectly represent the systolic ejection volume and, consequently, peripheral oxygen availability [19-21]. Subsequent studies directly investigating factors not dealt with in the present study could clarify the pathophysiologic processes involved in ventilatory inefficiency in patients recently suffering a recent MI.

### **Ventilatory limitation and breathing strategy**

Ventilatory limitation during exercise was investigated by analysis of the  $\text{FV}_{\text{Lex}}$  in relation to  $\text{MFVL}$ . The purpose was to identify the EFL, which is characterized by the percentage of the  $\text{FV}_{\text{Lex}}$  that reaches or surpasses the  $\text{MFVL}$  measured at rest, as well as to evaluate the responses of other ventilatory variables during exercise. EFL during physical exercise is generally associated with pulmonary hyperinflation and/or respiratory muscle weakness [4,22], and it has been investigated in chronic cardiac and pulmonary diseases [3,10,23,35].

In chronic cardiac diseases, the probable causes of EFL are related to alterations in pulmonary mechanics, ventilatory pattern and decreased respiratory muscle strength [10,35]. Inspiratory muscle strength is a prognostic factor in heart failure and is an independent predictive factor for MI and death by cardiovascular disease among the elderly [5,6,12]. In our study, however, no subjects presented with respiratory muscle weakness at rest and no statistical difference was found between groups. Despite this, the 20 cmH<sub>2</sub>O difference in MIP could be clinically significant.

RMI subjects, who presented with an EFL at all three levels of exercise intensity without distinction, had lower resting FVC and ERV values compared to the CG. During the CWETs they had lower ERV and ERV/FVC values and higher IC/FVC values than the CG. Furthermore,  $\Delta$ ERV and  $\Delta$ IC data suggest a different breathing strategy from that adopted by the CG. Therefore, subjects who had suffered a recent MI but had no respiratory muscle weakness seem to present with a ventilatory limitation related to the volumetric component during dynamic exercise. Even though this condition is compatible with dynamic hyperinflation and/or inefficient recruitment of expiratory muscles [3,22,46], due to methodological limitations of the study it was not possible to define the mechanisms responsible for the observed EFL.

On the other hand, ventilatory limitation occurred in the CG only at the HI-2 intensity, and may have been linked to the increased ventilatory effort adopted. This response is evident due to the higher TV, FIFmax and TV/IC values at this intensity compared to those in the RMI group. It is also possible that the observed increase in ventilatory effort was related to a greater relative workload placed upon the respiratory musculature, which could have led to an imbalance in oxygen availability in respiratory and peripheral muscles [46,47].

### **Limitations and clinical implications of this study**

The main limitations of this study were the impossibility of evaluating the variables obtained through body plethysmography, such as end-inspiratory lung volume and end-expiratory lung volume, which

were obtained indirectly, and the absence of assessment of respiratory muscle strength during and/or after the exercise test, to identify the possible decrease of respiratory muscle force production.

The results suggest that after uncomplicated recent MI, with preserved respiratory muscle strength at rest, subjects present alterations in mechanisms related to respiratory function and ventilatory efficiency during dynamic exercise. Such aspects have not been investigated previously, and warrant the attention of health professionals involved in post-MI rehabilitation. This would allow for a more comprehensive appreciation of the factors limiting functional capacity, leading to a more effective exercise prescription to ameliorate these limitations.

## **CONCLUSION**

Recent uncomplicated MI is associated with ventilatory inefficiency and ventilatory limitation during maximal and submaximal exercise, even when ventricular and pulmonary function, as well as respiratory muscle strength, are preserved at rest.

## REFERENCES

- [1]. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369-376.
- [2]. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(supl. 2): e179-e264.
- [3]. Grazzini M, Stendardi L, Gigliotti F et al. Pathophysiology of exercise dyspnea in healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1403-1412.
- [4]. Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 186-199.
- [5]. Reid WD, Clarke TJ, Wallace AM. Respiratory muscle injury: evidence to date and potential mechanisms. *Can J Appl Physiol* 2001; 26: 356-387.
- [6]. Van der Palen J, Rea T, Manolio T et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax* 2004; 59: 1063-1067.
- [7]. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P et al. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88: 453-459.
- [8]. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P et al. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28: 673-678.
- [9]. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in heart failure patients. *Am Heart J* 2000; 140: e24.
- [10]. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409-1416.
- [11]. Agostoni P, Guazzi M, Doria E et al. Pulmonary hemodynamic and tidal volume changes during exercise in heart failure. *Ital Heart J* 2002; 3: 104-108.
- [12]. Meyer FJ, Mathias MB, Christian Z et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103: 2153-2158.
- [13]. Clark AL, Davies LC, Francis DP et al. Ventilatory capacity and exercise tolerance in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 47-51.
- [14]. Arena R, Myers J, Abella J et al. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 341-347.
- [15]. Mancini DM, Henson D, LaManca et al. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 972-998.
- [16]. Coats AJS. The "Muscle Hypothesis" of Chronic Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2255-2262.
- [17]. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-1047.

- [18]. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A et al. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: Role of muscle reflexes. *Int J Cardiol* 2008; 130: 3-10.
- [19]. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of exercise testing and interpretation. 3. ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. 556p.
- [20]. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Sola A et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 249-267.
- [21]. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
- [22]. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488-503.
- [23]. Bussotti M, Agostoni P, Durigato A et al. Do maximum flow-volume loops collected during maximum exercise test alter the main cardiopulmonary parameters? *Chest* 2009; 135: 425-433.
- [24]. Sun XG, Hansen EJ, Garatachea N et al. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1443-1448.
- [25]. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 463-438.
- [26]. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 267-272.
- [27]. Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M et al. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circulation J* 2006; 70: 1332-1336.
- [28]. Arena R, Myers J, Abella J et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-2417.
- [29]. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO<sub>2</sub>. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 916-923.
- [30]. Baba R, Kubo N, Morotome Y et al. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 1999; 39: 202-206.
- [31]. Defoor J, Schepers D, Reybrouck T et al. Oxygen uptake efficiency slope in coronary artery disease: clinical use and response to training. *Int J Sports Med* 2006; 27: 730-737.
- [32]. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M et al. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J* 2005; 149: 175-180.
- [33]. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-690.
- [34]. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC et al. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1534-1539.
- [35]. Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS et al. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration* 2003; 70: 137-142.
- [36]. Deruelle F, Nourry C, Mucci P et al. Difference in breathing strategies during exercise between trained elderly men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 213-220.

- [37]. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- [38]. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
- [39]. Neder JA, Andreoli S, Castelo-Filho A et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:703-717.
- [40]. Neder JA, Andreoli S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719-727.
- [41]. Higa MN, Silva E, Neves VFC et al. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 501-508.
- [42]. 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 Coll Cardiol* 1996; 28: 1567-1572.
- [43]. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 194-201.
- [44]. Pithon KR, Martins LEB, Gallo JR L et al. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Rev Bras Fisioter* 2006; 10: 163-169.
- [45]. Guazzi M, Arena R, Guazzi MD. Evolving changes in lung interstitial fluid content after acute myocardial infarction: mechanisms and pathophysiological correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1357-H1364.
- [46]. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC et al. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest* 2008; 134: 613-622.
- [47]. Dempsey JA, Romer L, Rodman J et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 242-250.



**Table 1:** Age, time interval between myocardial infarction and clinical evaluation, comorbidities, anthropometric and functional characteristics of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

	RMI (n=8)		CG (n=10)	
Age (years)	49±8		48±9	
Δ time (days)*	37±10		--	
<b>Comorbidities</b>				
Smoking history	3 (38%)		1 (10%)	
Hypertension	3 (38%)		1 (10%)	
Family history of CVD	8 (100%)		8 (80%)	
Diabetes	3 (38%)		0	
Dyslipidemia	4 (50%)		3 (30%)	
Sedentary lifestyle	4 (50%)		1 (10%)	
Stress	6 (75%)		7 (70%)	
<b>Anthropometric characteristics</b>				
Body mass (kg)	78.8±10.3		78.9±10.7	
Height (cm)	1.69±0.06		1.79±0.05 <sup>a</sup>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6±4.3		24.6±3.0	
BSA (m <sup>2</sup> )	1.89±0.11		1.97±0.13	
<b>Rest functional characteristics</b>				
HR (bpm)	63±13		61±10	
RR (rpm)	15±3		14±1	
<b>Pulmonary function</b>				
	<b>Absolute</b>	<b>% predict</b>	<b>Absolute</b>	<b>% predict</b>
FVC (L)	4.0±0.5	94±10	5.0±0.7 <sup>a</sup>	102±11
FEV <sub>1</sub> (L)	3.4±0.4	99±13	3.9±0.5	97±9
IC (L)	3.3±0.4	99±14	3.4±0.5	85±12
ERV (L)	0.9±0.3	89±33	1.8±0.5 <sup>a</sup>	201±70 <sup>a</sup>
MVV (L/min)	157±25	111±17	178±26	108±14
<b>RMS</b>				
PI <sub>MÁX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	87±21	73±17	107±27	91±20
PE <sub>MÁX</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	126±22	103±19	153±52	121±39

Data expressed as mean ± standard deviation or absolute value (percentage) of occurrence; Δ time: time interval among myocardial infarction and clinical evaluation; CVD: cardiovascular disease; BMI: body mass index; BSA: body surface area; HR: heart rate; RR: respiratory rate; FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at first second; IC: inspiratory capacity; MVV: maximal voluntary ventilation; RMS: respiratory muscle strength; PI<sub>MÁX</sub>: maximal inspiratory pressure; PE<sub>MÁX</sub>: maximal expiratory pressure. \*only to RMI; <sup>a</sup>p<0.05 (unpaired t test).

**Table 2:** Parameters of the cardiopulmonary exercise test (CPET), performed on a treadmill ramp protocol, at ventilatory anaerobic threshold (VAT) and peak of exercise (Peak) of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

CPET parameters	VAT		Peak	
	RMI (n=8)	CG (n=10)	RMI (n=8)	CG (n=10)
Δ time (s)	266±53	391±143 <sup>a</sup>	641±67	828±78 <sup>b</sup>
Speed (km/h)	5.9±0.4	6.8±0.3 <sup>b</sup>	5.9±0.4	6.8±0.3 <sup>b</sup>
Grade (%)	2.9±1.8	6.4±4.7 <sup>b</sup>	14.5±4.0	19.1±1.7 <sup>b</sup>
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	13.5±2.6	19.5±3.7 <sup>b</sup>	23.6±5.9	33.2±3.1 <sup>b</sup>
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	1053.4±159.3	1507.2±212.9 <sup>b</sup>	1827.8±354.2	2578.6±270.5 <sup>b</sup>
VCO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	914.3±168.7	1386.2±224.7 <sup>b</sup>	2148.3±358.7	2831.5±330.6 <sup>b</sup>
RER	0.87±0.05	0.92±0.03 <sup>a</sup>	1.18±0.06	1.10±0.05 <sup>b</sup>
HR (bpm)	98±9	119±12 <sup>b</sup>	129±20	161±5 <sup>a</sup>
Oxygen pulse (ml/bpm)	10.9±2.3	12.7±1.6	14.5±4.0	16.0±1.5
RR (rpm)	21±6	21±4	33±4	33±4
TV (L)	1.31±0.36	1.79±0.42 <sup>a</sup>	2.11±0.36	2.55±0.53
VRI (%)	83.2±3.4	78.9±4.4 <sup>a</sup>	54.6±9.6	52.7±12.7
Dyspnea (CR10)	0.5 (0.0-3.0)	0.8 (0.0-3.0)	6.0 (3.0-10.0)	5.5 (2.0-10.0)
Fatigue (CR10)	0.0 (0.0-7.0)	0.3 (0.0-2.0)	5.0 (1.0-10.0)	5.0 (0.0-10.0)

Data expressed as mean ± standard deviation or median (minimum - maximum). Δ time: time interval among start and VAT or Peak moment; VO<sub>2</sub>: oxygen uptake; VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production; RER: respiratory exchange ratio; HR: heart rate; RR: respiratory rate; TV: tidal volume; VRI: ventilatory reserve index (MVV-VE/MVV); CR10: category ratio scale. Unpaired t test: <sup>a</sup>p<0.05 and <sup>b</sup>p<0.001, RMI versus CG.

**Table 3:** Ventilatory efficiency parameters measured at cardiopulmonary exercise test (CPET), performed on a treadmill ramp protocol, of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

Ventilatory efficiency	RMI (n=8)	CG (n=10)
OUES	1836±470	2695±258 <sup>b</sup>
OUES/kg	24±8	35±5 <sup>a</sup>
OUES (% predict)	70±21	99±17 <sup>a</sup>
VE/VCO <sub>2</sub> slope	30.1±4.9	27.3±4.5

Data expressed as mean ± standard deviation. OUES: oxygen uptake efficiency slope; VE/VCO<sub>2</sub> slope: carbon dioxide efficiency slope. Unpaired t test: <sup>a</sup>p<0.05 and <sup>b</sup>p<0.001, RMI versus CG.

**Table 4:** Ventilatory parameters during constant workload exercise tests (CWETs) performed on a treadmill, at moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) intensities, of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

	RMI			CG		
	MOD (n=7)	HI-1 (n=8)	HI-2 (n=8)	MOD (n=9)	HI-1 (n=9)	HI-2 (n=8)
IC (L)	3.3±0.5	3.3±0.3	3.3±0.5	3.5±0.5	3.5±0.5	3.5±0.7
TV (L)	1.36±0.35	1.81±0.56	1.91±0.48	1.61±0.21	1.98±0.33	2.46±0.50 <sup>bc*</sup>
RR (rpm)	23±6	25±7	31±9	22±3	26±4	28±4 <sup>b</sup>
FEFmax (L/s)	1.30±0.26	1.87±0.33	2.65±0.57 <sup>d</sup>	1.64±0.21 *	2.34±0.50 *	3.11±0.64 <sup>d</sup>
FIFmax (L/s)	1.65±0.30	2.28±0.43 <sup>a</sup>	2.74±0.58 <sup>b</sup>	2.10±0.50	2.75±0.50	3.74±0.63 <sup>d*</sup>
EFL (%)	0 (0-15.9)	0 (0-53.9)	14.1 (0-42.6)	0 (0-0)	0 (0-3.5)	8 (0-34.9) <sup>bc</sup>
EFL (n)	1 (14.3%)	3 (37.5%)	6 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	5 (62.5%) <sup>bc</sup>
ERV (L)	0.90±0.23	0.87±0.25	0.88±0.13	1.58±0.42 *	1.64±0.46 *	1.62±0.39 *
ERV/FVC (%)	22±5	21±5	21±3	31±7 *	32±7 *	32±7 *
IRV (L)	1.90±0.41	1.45±0.47	1.37±0.34	1.85±0.55	1.50±0.36	1.09±0.58 <sup>b</sup>
IRV/FVC (%)	45±5	36±12	33±7 <sup>b</sup>	36±9 *	29±7	20±9 <sup>b*</sup>
TV/IC (%)	42±8	55±14	58±9 <sup>b</sup>	48±10	57±7	70±12 <sup>bc*</sup>
IC/FVC (%)	78±5	79±5	79±3	69±7 *	68±7 *	68±7 *
Δ ERV (L)	0.11±0.25	0.03±0.26	0.01±0.31	-0.10±0.35	-0.05±0.39	-0.07±0.54
Δ ERV (%)	30±73	11±34	48±152	-1±19	1±21	0±30
Δ IC (L)	-0.13±0.26	-0.06±0.25	-0.08±0.32	0.09±0.35	0.05±0.40	0.00±0.59
Δ IC (%)	-4±8	-1±7	-3±10	3±11	3±12	2±17

Data expressed as mean ± standard deviation or median (minimum - maximum). IC: inspiratory capacity; TV: tidal volume; RR: respiratory rate; FEFmax: forced expiratory flow at maximum effort; FIFmax: forced inspiratory flow at maximum effort; EFL: expiratory flow limitation; ERV: expiratory reserve volume; ERV/FVC: ERV relative to FVC; IRV: inspiratory reserve volume; IRV/FVC: IRV relative to FVC; TV/IC: TV relative to IC; IC/FVC: IC relative to FVC; Δ: parameter variation. One way ANOVA, Kruskal-Wallis ANOVA or Chi-square test: <sup>a</sup>MOD versus HI-1 (p<0.05); <sup>b</sup>MOD versus HI-2 (p<0.05); <sup>c</sup>HI-1 versus HI-2 (p<0.05); <sup>d</sup>among three intensities (p<0.05). Unpaired t test: \*RMI versus CG (p<0.05).

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Illustration of the flow exclusion and discontinuity of subjects in the research protocol. BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass graft; PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty.

**Figure 2.** Illustration of constant workload exercise test (CWET) protocol, with identification of: pre and post CWET pulmonary function test (PFT); rest (1 min) and warming (4 min) periods; constant workload (10 min) and ventilatory maneuvers (IC and FVLex) period (4 min); active (1 min) and passive recovery (2 min) periods. The constant workload was applied at moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) intensities.

**Figure 3.** Illustration of rest tidal flow-volume loop (TV) and exercise tidal flow-volume loop (FVLex) plotted within maximal flow-volume loop (MFVL) of two representative subjects of RMI (A) and CG (B) during CWET, at HI-1 intensity. Expiratory flow limitation (EFL) was defined as the percentage of the expiratory FVLex that reached or surpassed the MFVL obtained in pre-CWET pulmonary function test.

## FIGURES

Figure 1.

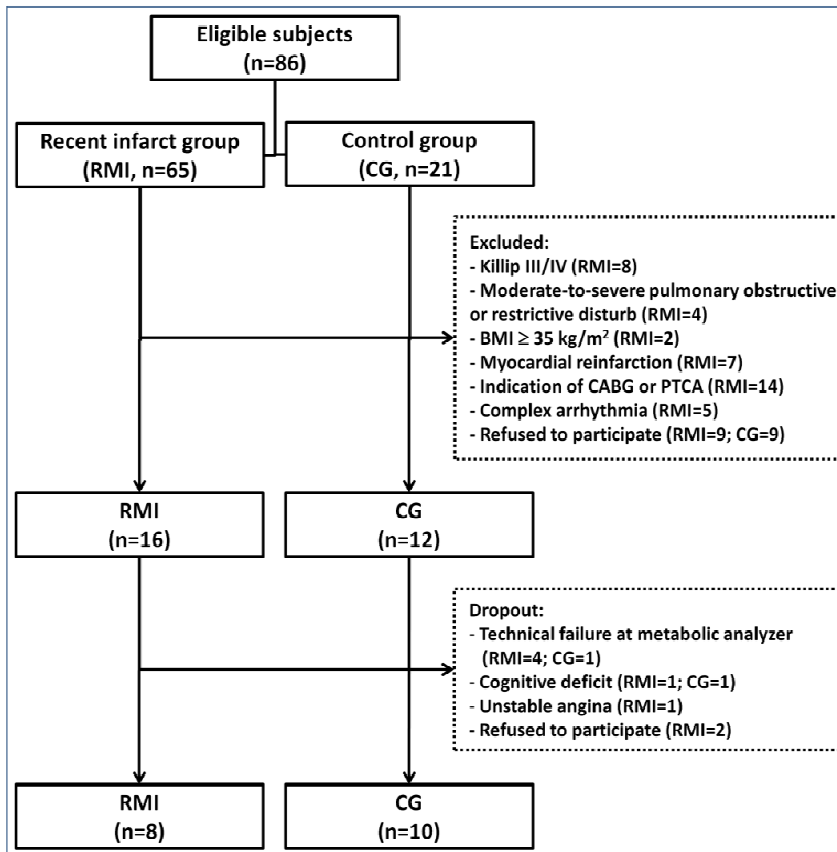


Figure 2.

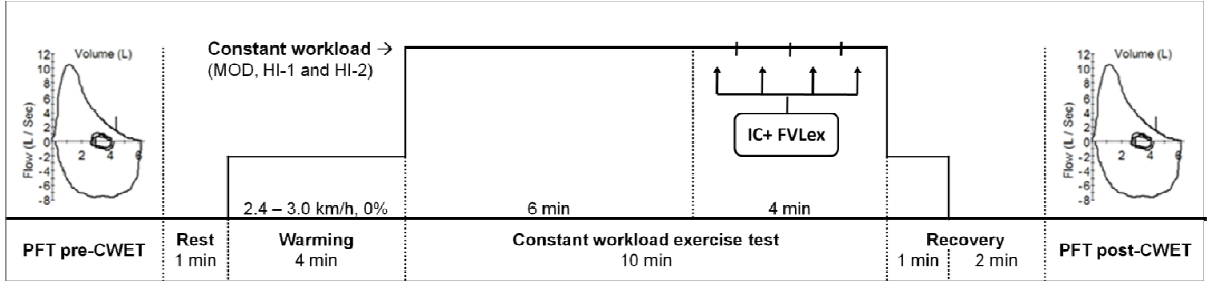
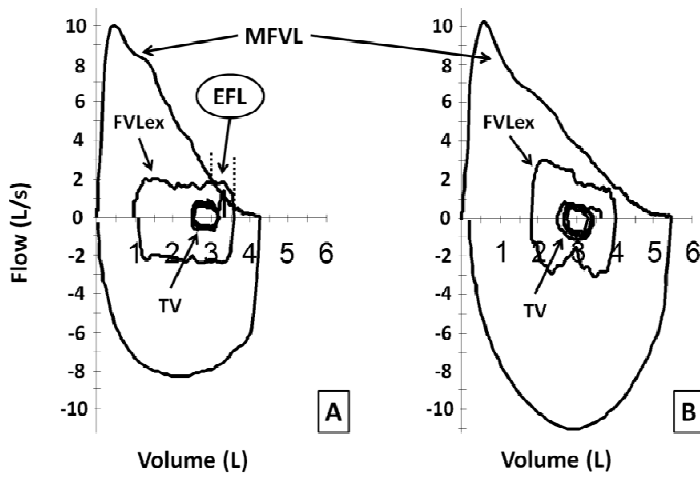


Figure 3.



**ANEXO D**

---

Manuscrito "*Oxygen uptake is slower than heart rate on-kinetics in recent myocardial infarction patients*" a ser submetido.



## **OXYGEN UPTAKE IS SLOWER THAN HEART RATE ON-KINETICS IN RECENT MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS**

**Short title:** VO<sub>2</sub> and HR on-kinetics in recent MI patients.

Marlus Karsten<sup>a</sup>, Thomas Beltrame<sup>a</sup>, Laura Maria Tomazi Neves<sup>a</sup>, Victor Ribeiro Neves<sup>a</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>a</sup>, Piergiuseppe Agostoni<sup>b,c,d</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

<sup>b</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy.

<sup>c</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università di Milano, Milan, Italy.

<sup>d</sup>Division of Critical Care and Respiratory Medicine, University of Washington, Seattle, USA.

Research supported by CNPq (#483945/2007-2) and FAPESP (#05/54838-9) to Aparecida Maria Catai; CNPq (#140238/2008-5) and CAPES (#BEX 5147/09-3) to Marlus Karsten.

### **Address for correspondence:**

Aparecida Maria Catai

Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Departamento de Fisioterapia, UFSCar

Via Washington Luís, km 235, 13565-905 São Carlos, SP, Brasil

Telephone: +55 16 3351 8705 – Fax: +55 16 3361 2081

e-mail: mcatai@ufscar.br

Wordcount: 4533

**ABSTRACT**

**Background:** The heart rate (HR) and oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) on-kinetics analysis provides information about the individual response to dynamic exercise, which may be reduced after recent myocardial infarction (MI), mainly due to impairment in the oxygen transport system. **Design:** to determine whether the HR and  $\text{VO}_2$  onset dynamics were affected by recent MI, we evaluated the  $\text{VO}_2$  and HR on-kinetics in subjects with preserved respiratory muscle strength (RMS) and pulmonary function (PF) who recently suffered a MI. **Methods:** Eight men ( $49 \pm 8$  years) with a recent MI (RMI) and ten apparently healthy men ( $48 \pm 9$  years) (CG) underwent to PF assessment, cardiopulmonary exercise test (CPET) and three constant workload exercise tests (CWETs) on treadmill at workloads corresponding to ventilatory anaerobic threshold (VAT) identified at CPET, and at 25% above and below the VAT.  $\text{VO}_2$  was registered breath-by-breath and analyzed after smoothed by moving averages of 8 respiratory cycles. HR was recorded by digital telemetry system. A monoexponential fit was applied to analyze  $\text{VO}_2$  and HR on-transient response to the first 360 seconds of the CWETs. Time constant ( $\tau$ ), time delay and amplitude were compared ( $p < 0.05$ ). **Results:** RMI group presented  $\tau\text{VO}_2$  slower than  $\tau\text{HR}$  at moderate and high workloads. When compared to the CG, RMI presented slower  $\tau\text{VO}_2$  at moderate workload. CG presented faster  $\tau\text{HR}$  and  $\tau\text{VO}_2$  at moderate when compared to high workload. **Conclusion:** Recent uncomplicated MI presents slowing of  $\tau\text{VO}_2$  at dynamic exercise, which can be related with impairment of oxygen delivery and extraction mechanisms, mainly in moderate workload.

**Key words:** cardiopulmonary exercise test; anaerobic threshold; aerobic exercise; heart diseases; beta-blockers.

**Wordcount:** 248

## INTRODUCTION

After a recent myocardial infarction (MI), patients have abnormal responses of gas exchange and ventilation, characterized by decrease oxygen uptake at peak of exercise ( $VO_{2\text{peak}}$ ) and at the ventilatory anaerobic threshold ( $VO_{2\text{VAT}}$ ), beyond the ventilatory inefficiency [1-3] and imbalance in the autonomic modulation [4-6]. A cardiopulmonary exercise test with incremental protocol is often used to the assessment of these limitations [7]. In turn, constant workload exercise tests, at submaximal levels, are employed to the analysis of cardiorespiratory parameters kinetics, which facilitates its use as a method for assessing the cardiorespiratory capacity during dynamic exercise [8].

The analysis of the cardiorespiratory parameters kinetics, with exponential mathematical models [7,9,10] applied on the data obtained in constant workload exercise tests, provides relevant information about the individual ability of adjustment to exercise. The characterization of the rest-exercise transition, so-called “on-kinetics”, has also been used to investigate the severity of diseases [7] and the efficacy of therapeutic interventions [11].

Despite these important results found in several clinical conditions, to our knowledge, studies on  $VO_2$  on-kinetics and/or HR on-kinetics have not been carried out with recent MI patients. Soon after the cardiac event, the patients are encouraged to resume their activities of daily living and are ideally referred to cardiovascular rehabilitation [12]. Because, at this time, the post-MI patients may have impairments in either central mechanisms or peripheral mechanisms, needed to the better adjust to dynamic exercise, the knowledge of their cardiorespiratory functional capacity is very important to the health professionals.

Therefore, the objective of the present study was to test the hypothesis that individuals who had recently suffered an uncomplicated MI would present impairment in the kinetics of oxygen uptake and/or of heart rate at the onset of dynamic exercise, even without respiratory muscle weakness and pulmonary function abnormalities.

## **METHODS**

This observational cross-sectional study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de São Carlos (Resolution 350/2007).

### **Subjects**

Sixty-five men with a recent history of myocardial infarction (MI) who had been admitted to the coronary care unit of the local hospital and 21 apparently healthy men from the local community were invited to participate in the study (Figure 1). Sixteen of the men who had suffered recent MI and 12 of the apparently healthy men agreed to participate in the study. All subjects gave written informed consent and underwent to clinical evaluation, 12-lead electrocardiography at rest, clinical exercise test (CET) [13], pulmonary function test [14], and maximal respiratory pressure [15]. Reference values for the Brazilian population were used to determine the expected normal response for each variable [16,17].

The following exclusion criteria were applied: body mass index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; a past diagnosis of any musculoskeletal, neurological, metabolic, respiratory or vascular disease; inappropriate blood pressure or electrocardiographic response during CET; moderate to severe ventilatory obstructive and/or restrictive dysfunction, and reduced respiratory muscle strength.

Eighteen men assigned to two groups completed all components of the experimental protocol and were thus included in the final analysis. The recent MI (RMI) group included eight men with a recent (15-45 days) history of uncomplicated (Killip I-II) MI, with no previous history of MI or other cardiac disease. The RMI group had also not previously participated in a cardiovascular rehabilitation program. The control group (CG) had ten apparently healthy men who met the same inclusion and exclusion criteria.

## **Experimental Procedures**

Procedures were carried out in the morning at the cardiovascular physiotherapy laboratory, with appropriate conditions of temperature (20-22°C) and humidity (40-60%), by a team of skilled researchers. Procedures were performed to familiarize the subjects with the experimental protocols, technical personnel, and the equipment and materials involved. Subjects were instructed to avoid both caffeinated and alcoholic beverages as well as any strenuous exercise on the day before as well as the morning of the test protocol. They were also instructed to have a light meal at least 2h prior to the tests. On the day of the experiment, the subjects were interviewed and examined before the test to determine if they were in good health, if they had slept properly the night before, and that the controlling conditions (HR and systemic blood pressure) were within normal limits. Intervals between evaluations were from two to seven days.

### **Cardiopulmonary exercise test (CPET)**

One day prior to CPET, all subjects participated of a test to identify their maximal walking velocity on a treadmill, defined as the maximal comfortable walking cadence prior to transitioning to a run. This test consisted of 0.5 km/h increases every 30 s, from 2.4 km/h without slope until either the subject reported or the researcher observed difficulty with walking. At this point, speed was increased at a rate of 0.1 km/h until the subject transitioned to running. The CPET was performed on a treadmill (Master ATL, Inbramed, Porto Alegre, Brazil) using a ramping protocol. The protocol consisted of a four-minute warm-up (2.4 – 3.0 km/h, no slope), followed by a three minute incremental increase in velocity, until the previously identified personal limit, and then by an incremental increase in elevation (0.5% each 15 s). The test was terminated when the subject presented signs and/or symptoms of maximal exertional fatigue. The test was followed by one minute of active recovery (2.4 km/h, no slope) and two minutes of passive recovery.

The CPET system (CPX-D/BreezeSuite 6.4.1, Medical Graphics, St Paul, USA) was calibrated before each test on respect airflow and both the O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> analyzers [18]. Ventilatory and metabolic

parameters were monitored and registered breath-by-breath and were analyzed after smoothed by moving averages of eight respiratory cycles. Using the ventilatory method, three independent evaluators determined the ventilatory anaerobic threshold (VAT) [19] and the respiratory compensation point (RCP) [18]. The highest  $\text{VO}_2$  value observed in the last 30 seconds of exercise was considered the  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  [20]. Respiratory exchange ratio (RER), defined as the ratio between  $\text{VCO}_2$  and  $\text{VO}_2$  [18], and oxygen pulse, defined as the ratio between  $\text{VO}_2$  and HR [21] were measured at VAT and peak exercise.

Electrocardiogram (ECG) was continuously monitored (Active, Ecafix, São Paulo, Brazil) and heart rate (HR) was recorded by digital telemetry system (Polar S810i; Polar Electro Oy, Kempele, Finland). HR acquired data were transmitted to a computer for subsequent analysis. Blood pressure was assessed every two minutes, and rating of perceived exertion was verified with the Borg scale (CR10).

### **Constant workload exercise test (CWET)**

Three constant workload exercise tests were performed to evaluate the onset kinetics of the  $\text{VO}_2$  and HR at variable submaximal exercise intensities. The monitoring and acquisition procedures of HR, ventilatory and metabolic parameters were similar to CPET. The protocol employed was developed in our laboratory based on a previous study [22] and a pilot study. The CWETs workloads (speed and slope) were related to CPET values of  $\text{VO}_2$  at the VAT, VAT minus 25% and VAT plus 25%. Thus, a moderate workload (MOD), corresponding to VAT minus 25%, and two high workloads corresponding to VAT (HI-1) and VAT plus 25% (HI-2) were employed. After a warm-up period, there was a single increment to the pre-established intensity, which corresponding to speed and slope at MOD, HI-1 or HI-2, and that was continued for 6 minutes. A recovery period immediately followed each test. CWETs were performed in increasing order of intensity [22]. The subjects rested for 30 to 60 minutes between each test.

### **On-kinetics analysis**

The VO<sub>2</sub> and HR data obtained were entered to SigmaPlot 10.0 software to be analyzed. The on-transient response (first 360 seconds) [1] was modeled as a monoexponential fit by:  $f_{(t)} = BL + A (1 - e^{-(t-TD)/\tau})$  where  $f_{(t)}$  represents VO<sub>2</sub> or HR at any time; BL is the VO<sub>2</sub> or HR mean value of the last minute of warming; A is the amplitude, i.e., steady-state increase above baseline;  $\tau$  is the time constant, i.e., the time taken to reach 63% of the steady state response; and TD is the time delay of the phase. To determine the parameters of the best curve fitting a nonlinear algorithm of least-squares was used.

### **Statistical analysis**

Sample size was based on the analysis of the VO<sub>2</sub> time constant ( $\tau$ VO<sub>2</sub>) values observed at MOD in the pilot study (RMI=4; CG=4) with  $\beta=0.8$  and  $\alpha=0.05$ . The results suggested seven subjects in each group. The Shapiro-Wilk test was used to verify data distribution. When the distribution was normal, the data were presented as mean and standard deviation, and when the distribution was not normal, they were presented as median, maximum and minimum values. The following tests were used for intergroup comparison: unpaired t-test, Mann-Whitney and Fisher's exact test. One-way ANOVA (Tukey's post-hoc), Kruskal-Wallis ANOVA (Dunn's post-hoc) or Wilcoxon tests were used for intragroup comparisons. The level of significance was set at 5%.

## **RESULTS**

We analyzed 18 subjects, allocated in two groups, without differences in age, comorbidities, rest functional or anthropometric characteristics, except for height (Table 1). All RMI subjects had preserved ventricular function with an ejection fraction higher than 50% according to ventriculography. RMI subjects they used optimized doses of  $\beta$ -blocking medication (88%), hypolipemiant (88%), aspirin (88%), clopidogrel (75%) and inhibitors of the angiotensin I conversion

enzyme (38%). CPET data shows that RMI subjects achieved lower  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VCO}_2$  and HR compared to the CG, at peak exercise level, while RER was higher to RMI.

The load range applied in the tests was being sufficient to characterize the exercise intensities employed, which were: moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) (Table 2). The HR and  $\text{VO}_2$  values reached at 6<sup>th</sup> minute of each CWET were divided by the HR and  $\text{VO}_2$  values identified at VAT in CPET. The HR-6<sup>th</sup>min/VAT was different among all intensities in both RMI and CG, while the  $\text{VO}_2$ -6<sup>th</sup>min/VAT was higher in HI-2 than MOD in both groups and was higher in HI-1 than MOD, only in CG.

Table 2 shows heart rate (HR) and oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) on-kinetics parameters. The intergroup comparison shows that the RMI achieved lower HR amplitude in HI-1 and HI-2 when compared to CG, while the  $\text{VO}_2$  amplitude was lower in all intensities. The faster  $\tau\text{VO}_2$  in CG at MOD, was the single intergroup difference. The intragroup comparison of HR and  $\text{VO}_2$  time delay shows lower values in HR time delay at all intensities in both RMI and CG.

The RMI intragroup comparison among intensities shows higher HR and  $\text{VO}_2$  amplitude at HI-2 than MOD and higher  $\text{VO}_2$  amplitude at HI-2 than HI-1. The CG intragroup comparison among intensities shows higher HR and  $\text{VO}_2$  amplitude at HI-2 and HI-1 when compared to MOD, and slower  $\tau\text{HR}$  and  $\tau\text{VO}_2$  at HI-2 than MOD. Figure 2 shows intergroup and intragroup  $\tau$  differences, while the mean fit of  $\text{VO}_2$  and HR on-kinetics at different intensities of both groups were showed in Figure 3.

## DISCUSSION

The present study shows that  $\text{VO}_2$  on-kinetics was slower than HR on-kinetics, regardless of the exercise intensity, in subjects who suffered a recent uncomplicated MI and whose both respiratory muscle strength and pulmonary function has been preserved at rest. In CG, both  $\text{VO}_2$  and HR on-kinetics were faster at moderate dynamic exercise. At this intensity, the  $\text{VO}_2$  on-kinetics was slower in RMI than CG.



### **HR on-kinetics**

The HR on-kinetics was not different between RMI and CG subjects, although the higher HR amplitude in higher workloads to the GC. To our knowledge, studies on HR kinetics have not been carried out with recent MI patients. The smallest change in HR at HI-1 and HI-2 on RMI may be associated with the use of beta-blockers, a drug widely used in post-MI [23-25]. Beta-blockers present among their main action mechanisms, the reduction of the heart rate, either at rest or during exercise [23,26,27], by blockade of sympathetic system [28]. This beta-blocker mechanism could be contributed to the RMI has presented similar values of  $\tau_{HR}$  when compared to CG, since the parasympathetic system was not affected.

In intragroup comparisons, were observed differences only in CG, between MOD and HI-2. The highest  $\tau$  values at HI-2 may be due to the slow component, commonly present at this level of dynamic exercise [9,20,21,29]. Because the steady state is reached later [21,26,29], the time constant is slowed at higher workloads [9,29,30]. The HR time delay was lower than  $VO_2$  time delay for the both groups at all intensities. The faster response of HR at the onset of the dynamic exercise occurs mainly by the inhibition of parasympathetic tone [26,31,32], while the higher value of the  $VO_2$  time delay could be due to the time difference between the muscular metabolism and the pulmonary gas exchange at onset of dynamic exercise [21,33].

### **$VO_2$ on-kinetics**

The pulmonary  $VO_2$  on-kinetics is a parameter which reflects muscular  $VO_2$  kinetics and provides useful information about the circulatory function in healthy subjects and in cardiovascular disease patients [9,34,35]. The circulatory system is responsible to increase the oxygen transport to muscle cells during the onset of dynamic exercise, which can be impaired in subjects with myocardial ischemia [36]. To our knowledge, studies on  $VO_2$  on-kinetics have not been carried out with recent MI patients.

The RMI presented  $\tau\text{VO}_2$  slower than CG at moderate workload. This response may be related either to difference of both increase of cardiac output and peripheral adjustment between healthy subjects and patients with cardiovascular disease [11] or to the beta-blocker use [37], which slows  $\text{VO}_2$  increase to steady state at moderate intensity of dynamic exercise. The CG also presented  $\tau\text{VO}_2$  at MOD faster than HI-2. As seen in relation to  $\tau\text{HR}$ , this response is associated with the slow component, present in workloads above the VAT [9,10,20,21,29,30], or still might have been influenced by the large  $\text{VO}_2$  amplitude, which was not seen on RMI.

### **HR versus $\text{VO}_2$ on-kinetics**

RMI showed slower  $\tau\text{VO}_2$  when compared to  $\tau\text{HR}$  at all studied intensities. This result is different from a study carried out with later MI patients in one week absence of beta-blockers [1], that showed no difference between  $\tau\text{VO}_2$  and  $\tau\text{HR}$  either in group with left ventricular ejection fraction  $\geq 35\%$  ( $45.8 \pm 10.5$  vs  $47.8 \pm 20.5$  s) or below  $35\%$  ( $58.0 \pm 7.6$  vs  $74.0 \pm 30.9$  s) at moderate intensity. As viewed, the role of beta-blockers seem be important in this result, either to slow the  $\text{VO}_2$  increase, when used [37], or to slow the HR time constant, when not used [1].

Because the  $\text{VO}_2$  is product of the cardiac output and the difference in the oxygen content of arterial and venous blood, the  $\text{VO}_2$  response during dynamic exercise depends on central and peripheral mechanisms [21,38]. Thus, the significant slowing of the  $\tau\text{VO}_2$  in RMI could be due either to a slower increase in cardiac output [39] or to a slowly increasing of arteriovenous oxygen difference at the onset of exercise.

Since both the RMI response of HR and oxygen pulse were not different from CG, it seems that the  $\text{VO}_2$  adjustment of RMI was mainly dependent on peripheral factors, related to the oxygen storage capacity at muscle tissue, the peripheral blood flow redistribution and the muscle oxidative capacity [9,21]. Unfortunately, due the experimental protocol, our study probably cannot answer this question (see limitations).

However, there are some hypotheses. The first is linked to vasoconstriction, an adverse event of beta-blockers, which can decrease peripheral blood flow, due to blockade of vascular  $\beta_2$ -receptors and unopposed stimulation of vascular  $\alpha$ -adrenoceptors [23]. In the other hand, since RMI subjects experienced a post-MI low physical activity period, with or without association to a previous sedentary lifestyle, an oxygen delivery/utilization imbalance could be occurred. This imbalance may stem from the impairment on one or more of this factors: muscle blood flow [40-42], arteriolar dilatation [43,44], oxygen diffusion [45], oxidative enzyme activity [46] or muscle pump action [47].

### **Limitations and clinical implications of this study**

The main limitations of this study were related to the impossibility of the assessment of cardiac output and the skeletal muscle oxygenation simultaneously to constant workload tests, because these measures could be useful to identify central and peripheral limitations at onset of exercise, and to the study of beta-blockers effect, which could be isolated if the experimental design has included beta-blocker washout in RMI and/or prescription to the CG.

The results suggest that after uncomplicated recent MI, subjects present slowing of  $VO_2$  time constant in relation to HR time constant at different dynamic exercise workloads and at moderate intensity, when were different to  $VO_2$  time constant of the CG. The knowledge of these points, that have not been investigated previously, can be useful to the assessment of functional capacity and the exercise prescription in post-MI rehabilitation, since limiting factors for the exercise capacity may be better understood.

In conclusion, recent uncomplicated myocardial infarction presents slowing of  $VO_2$  time constant at dynamic exercise which can be related with impairment of oxygen delivery and extraction mechanisms, mainly in moderate workload, even when there is no impairment in respiratory muscle strength and pulmonary function at rest.

**Acknowledgement**

This study received financial support from FAPESP (Process 05/54838-9), CNPq (Process 483945/2007-2 and 140238/2008-5) and CAPES/PDEE (Process BEX 5147/09-3).

Conflict of interest: none declared.

## REFERENCES

- [1]. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Yamauchi, A Nogami, et al. Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:2324-2332.
- [2]. Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999; 116:808-813.
- [3]. Van de Veire NR, Van Laethem C, Philippé J, De Winter O, De Backer G, Vanderheyden M, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope and oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease and intermediate peakVO<sub>2</sub>. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:916-923.
- [4]. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. The Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
- [5]. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:816–824.
- [6]. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann J, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164–171.
- [7]. Shimizu N, Koike A, Koyama Y, Kobayashi K, Marumo F, Hiroe M. Kinetics of pulmonary gas exchange during and while recovering from exercise in patients after anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999; 63:459–466.
- [8]. Hughson RL. Oxygen uptake kinetics: historical perspective and future directions. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34:840-850.
- [9]. Xu F, Rhodes EC. Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med* 1999; 27: 313-327.
- [10]. Bell C, Paterson, DH, Kowalchuk JM, Padilla J, Cunningham DA. A comparison of modelling techniques used to characterize oxygen uptake kinetics during the on-transient of exercise. *Experimental Physiology* 2001; 86:667–676.
- [11]. Koike A, Yajima T, Adachi H, Shimizu N, Kano H, Sugimoto K, et al. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91:1719-1724.
- [12]. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:1-17.
- [13]. Piegas LS, Timerman A, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(supl. 2): e179-e264.
- [14]. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
- [15]. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518-624.
- [16]. Neder JA, Andreoli S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999a; 32:703-717.

- [17].Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999b; 32: 719-727.
- [18].Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
- [19].Higa MN, Silva E, Neves VFC, Catai AM, Gallo Jr L, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 501-508.
- [20].Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Sola A, Corrá U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the EACPR. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 249-267.
- [21].Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3. ed. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999. 556p.
- [22].Pithon KR, Martins LEB, Gallo Jr L, Catai AM, Silva E. Comparison of cardiorespiratory responses between constant and incremental load exercises below, above and at the ventilatory anaerobic threshold. *Rev Bras Fisioter* 2006; 10: 163-169.
- [23].López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341-1362.
- [24].Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110:e82-e293.
- [25].Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:271-280.
- [26].Gallo Jr L, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martins LEB, Lima-Filho EC, Golfetti R, et al. Control of heart rate during exercise in health and disease. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28:1179-1184.
- [27].Carvalho VO, Guimarães GV, Ciolac EG, Bocchi EA. Heart rate dynamics during a treadmill cardiopulmonary exercise test in optimized beta-blocked heart failure patients. *Clinics* 2008; 64:479-482.
- [28].Maciel BC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA, Lima-Filho EC, Martins LEB. Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clin Sci* 1986; 71:457-460.
- [29].Riley MS, Cooper CB. Ventilatory and gas exchange responses during heavy constant work-rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:98-104.
- [30].Whipp BJ, Wasserman K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol* 1972; 33:351-356.
- [31].Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol* 1976; 40:679-682.
- [32].Maciel BC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA, Terra Filho J, Man JC. Efficacy of pharmacological blockade of the cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz J Med Biol Res* 1985; 18:303-308.
- [33].Rossiter HB, Ward SA, Doyle VL, Howe FA, Griffiths JR, Whipp BJ. Inferences from pulmonary O<sub>2</sub> uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. *The Journal of Physiology* 1999; 518:921-932.
- [34].Grassi B. Oxygen uptake kinetics: old and recent lessons from experiments on isolated muscle in situ. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90:242-249.

- [35].Krustrup P, Jones AM, Wilkerson DP, Calbet JAL, Bangsbo J. Muscular and pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics during moderate- and high-intensity sub-maximal knee-extensor exercise in humans. *J Physiol* 2009; 587:1843-1856.
- [36].Tajima A, Itoh H, Osada N, Omiya K, Maeda T, Ohkoshi N, et al. Oxygen uptake kinetics during and after exercise are useful markers of coronary artery disease in patients with exercise electrocardiography suggesting myocardial ischemia. *Circ J* 2009; 73:1864-70.
- [37].Hughson RL, Smyth GA. Slower adaptation of VO<sub>2</sub> to steady state of submaximal exercise with beta-blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983; 52:107-110.
- [38].Whipp BJ, Ward SA. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J Exp Biol* 1982; 100:175-93.
- [39].Casaburi R, Spitzer S, Haskell R, Wasserman K. Effect of altering heart rate on oxygen uptake at exercise onset. *Chest* 1989; 95:6-12
- [40].Musch TI, Terrel JA. Skeletal muscle blood flow abnormalities in rats with a chronic myocardial infarction: rest and exercise. *Am J Physiol* 1992; 262:H411-H419.
- [41].Kindig CA, Richardson TE, Poole DC. Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol* 2002; 92:2513-2520.
- [42].Poole DC, Ferreira LF, Behnke BJ, Barstow TJ, Jones AM. The final frontier: oxygen flux into muscle at exercise onset. *Exerc Sport Sci Rev* 2007; 35:166-173.
- [43].Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JPF, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2782-2787.
- [44].Rowland T, Whatley Blum J. Cardiac dynamics during upright cycle exercise in boys. *Am J Hum Biol* 2000; 12:749-757.
- [45].Koike A, Wasserman K, McKenzie DK, Zanconato S, Weiler-Ravell D. Evidence that diffusion limitation determines oxygen uptake kinetics during exercise in humans. *J Clin Invest* 1990; 86:1698-706.
- [46].Ades PA, Waldmann ML, Meyer WL, Brown KA, Poehlman ET, Pendlebury WW, et al. Skeletal muscle and cardiovascular adaptations to exercise conditioning in older coronary patients. *Circulation* 1996; 94:323-30.
- [47].Rowland TW. The circulatory response to exercise: role of the peripheral pump. *Int J Sports Med* 2001; 22:558-565.

**Table 1:** Age, time interval among myocardial infarction and clinical evaluation, comorbidities, anthropometric, functional parameters at rest and at peak of cardiopulmonary exercise test (CPET), performed on a treadmill ramp protocol, of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

	<b>RMI (n=8)</b>	<b>CG (n=10)</b>
<b>Age (years)</b>	49 (8)	48 (9)
<b>Δ time (days)<sup>a</sup></b>	37 (10)	--
<b>Comorbidities</b>		
Smoking history	3 (38%)	1 (10%)
Hypertension	3 (38%)	1 (10%)
Family history of CVD	8 (100%)	8 (80%)
Diabetes	3 (38%)	0
Dyslipidemia	4 (50%)	3 (30%)
Sedentary lifestyle	4 (50%)	1 (10%)
Stress	6 (75%)	7 (70%)
<b>Anthropometric characteristics</b>		
Body mass (kg)	78.8 (10.3)	78.9 (10.7)
Height (cm)	1.69 (0.06)	1.79 (0.05) *
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 (4.3)	24.6 (3.0)
<b>Rest</b>		
HR (bpm)	63 (13)	61 (10)
RR (rpm)	15 (3)	14 (1)
<b>CPET (peak)</b>		
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	23.6 (5.9)	33.2 (3.1) **
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	1827.8 (354.2)	2578.6 (270.5) **
VCO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	2148.3 (358.7)	2831.5 (330.6) **
RER	1.18 (0.06)	1.10 (0.05) **
HR	129 (20)	161 (5) **
Oxygen pulse (mL/bpm)	14.5 (4.0)	16.0 (1.5)

Data expressed as mean ( $\pm$  standard deviation) or absolute value (percentage) of occurrence.  $\Delta$  time: time interval between myocardial infarction and clinical evaluation; CVD: cardiovascular disease; BMI: body mass index; HR: heart rate; RR: respiratory rate; VO<sub>2</sub>: oxygen uptake; VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production; RER: respiratory exchange ratio. <sup>a</sup>Only to RMI. Unpaired t test: RMI versus CG, \*p=0.002 and \*\*p<0.001.



**Table 2:** Heart rate (HR) and oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) on-kinetics parameters in constant workload exercise tests (CWETs) performed on a treadmill, at moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) intensities, of recent myocardial infarction (RMI) and control (CG) groups.

	RMI			CG		
	MOD	HI-1	HI-2	MOD	HI-1	HI-2
<b>HR</b>	(n=7)	(n=7)	(n=6)	(n=9)	(n=9)	(n=9)
6 <sup>th</sup> min/VAT (%)	93 (5)	105 (7)	115 (8) †	91 (12)	106 (12)	121 (9) †
<b>HR on-kinetics</b>						
Baseline (bpm)	73 (6)	75 (11)	73 (8)	77 (10)	76 (10)	79 (8)
Amplitude (bpm)	22 (10)	28 (8)	39 (12) §	28 (7)	46 (17) ‡*	59 (6) §*
Time delay (s)	0 (0 - 6)**	0 (0 - 6)**	0 (0 - 16)**	0 (0 - 4)**	0 (0 - 9)**	0 (0 - 4)**
$\tau$ (s)	30 (14)	37 (18)	53 (20)	36 (19)	51 (21)	74 (30) §
<b><math>\text{VO}_2</math></b>	(n=7)	(n=7)	(n=6)	(n=10)	(n=10)	(n=10)
6 <sup>th</sup> min/VAT (%)	95 (19)	119 (21)	130 (17) §	85 (13)	121 (15) ‡	140 (30) §
<b><math>\text{VO}_2</math> on-kinetics</b>						
Baseline ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )	610 (90)	678 (111)	583 (100)	627 (75)	629 (98)	617 (102)
Amplitude ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )	411 (102)	581 (114)	848 (256) §¥	701 (225) *	1192 (375) ‡*	1431 (298) §*
Time delay (s)	15 (1 - 49)	14 (0 - 47)	15 (0 - 19)	13 (6 - 24)	16 (1 - 30)	15 (10 - 25)
$\tau$ (s)	50 (16)	54 (17)	77 (33)	35 (10) *	54 (19)	57 (13) §

Data expressed as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (minimum - maximum). VAT: ventilatory anaerobic threshold; HR: heart rate;  $\text{VO}_2$ : oxygen uptake; 6<sup>th</sup> min/VAT: CWET 6<sup>th</sup> minute value in relation to observed value at VAT in CPET. One way ANOVA: ‡MOD versus HI-1 ( $p<0.05$ ); §MOD versus HI-2 ( $p<0.05$ ); ¥HI-1 versus HI-2 ( $p<0.05$ ); †among three intensities ( $p<0.05$ ). Unpaired t test: \*RMI versus CG ( $p<0.05$ ). Wilcoxon test: \*\*HR time delay versus  $\text{VO}_2$  time delay ( $p<0.05$ ).

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1:** Illustration of the flow exclusion and discontinuity of subjects in the research protocol.

**Figure 2:** Intergroup (intensities) and intragroup (parameters and intensities) comparison of on-kinetics  $\tau\text{VO}_2$  (black bars) and  $\tau\text{HR}$  (white bars) values observed in constant workload exercise tests (CWETs) performed on a treadmill, at moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) intensities, of recent myocardial infarction (RIG) and control (CG) groups. [---] RMI versus CG, unpaired t test; [—]  $\text{VO}_2$  versus HR, paired t test; [⋯] among intensities, One way ANOVA.

**Figure 3:** Illustration of mean fit of onset kinetics of oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) and heart rate (HR), in constant workload exercise tests (CWETs) performed on a treadmill, at moderate (MOD) and high (HI-1 and HI-2) intensities, of recent myocardial infarction (RIG) and control (CG) groups.

FIGURE 1

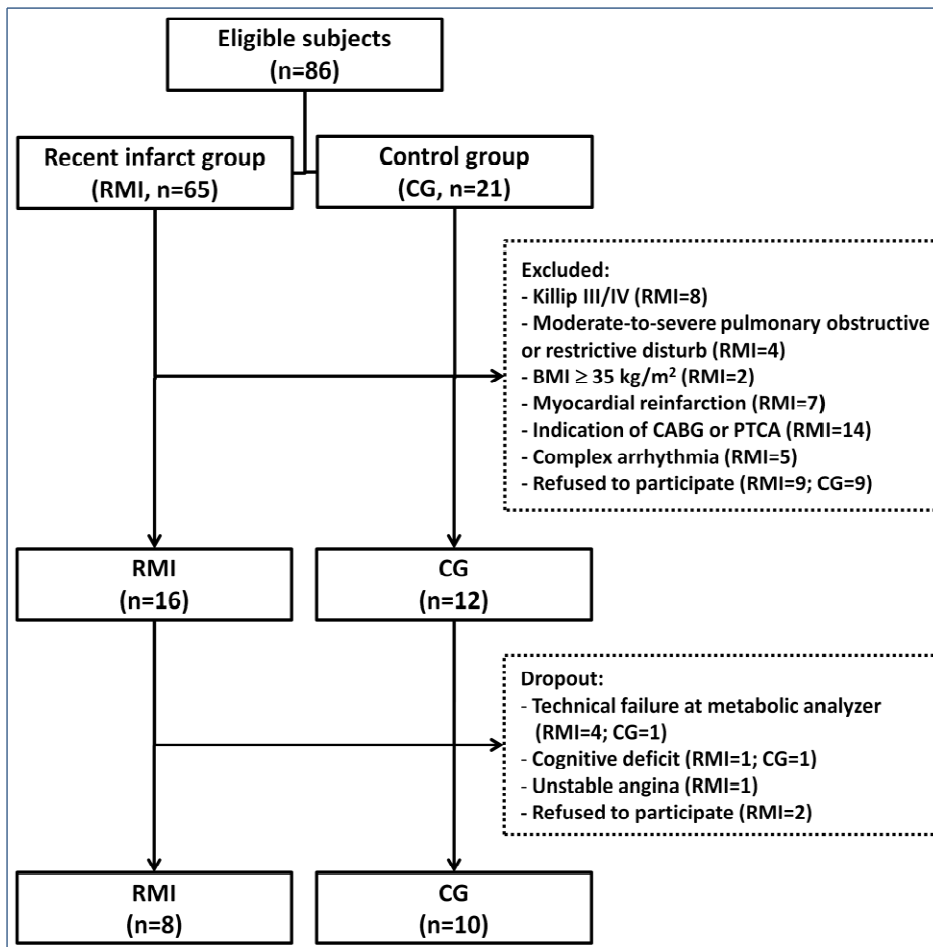


FIGURE 2

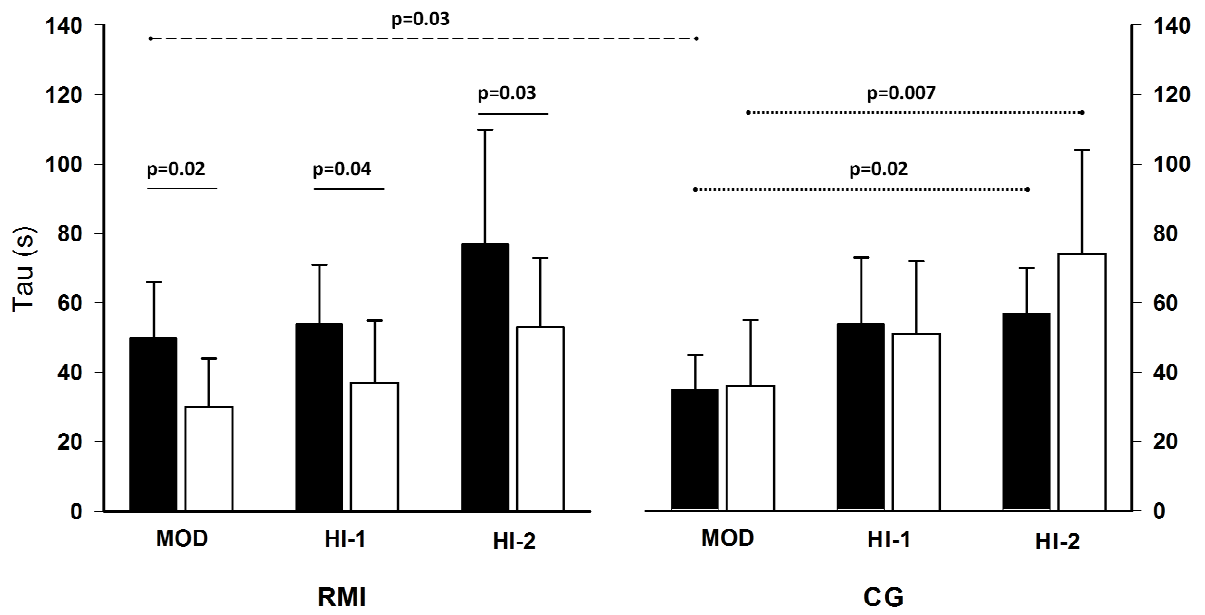
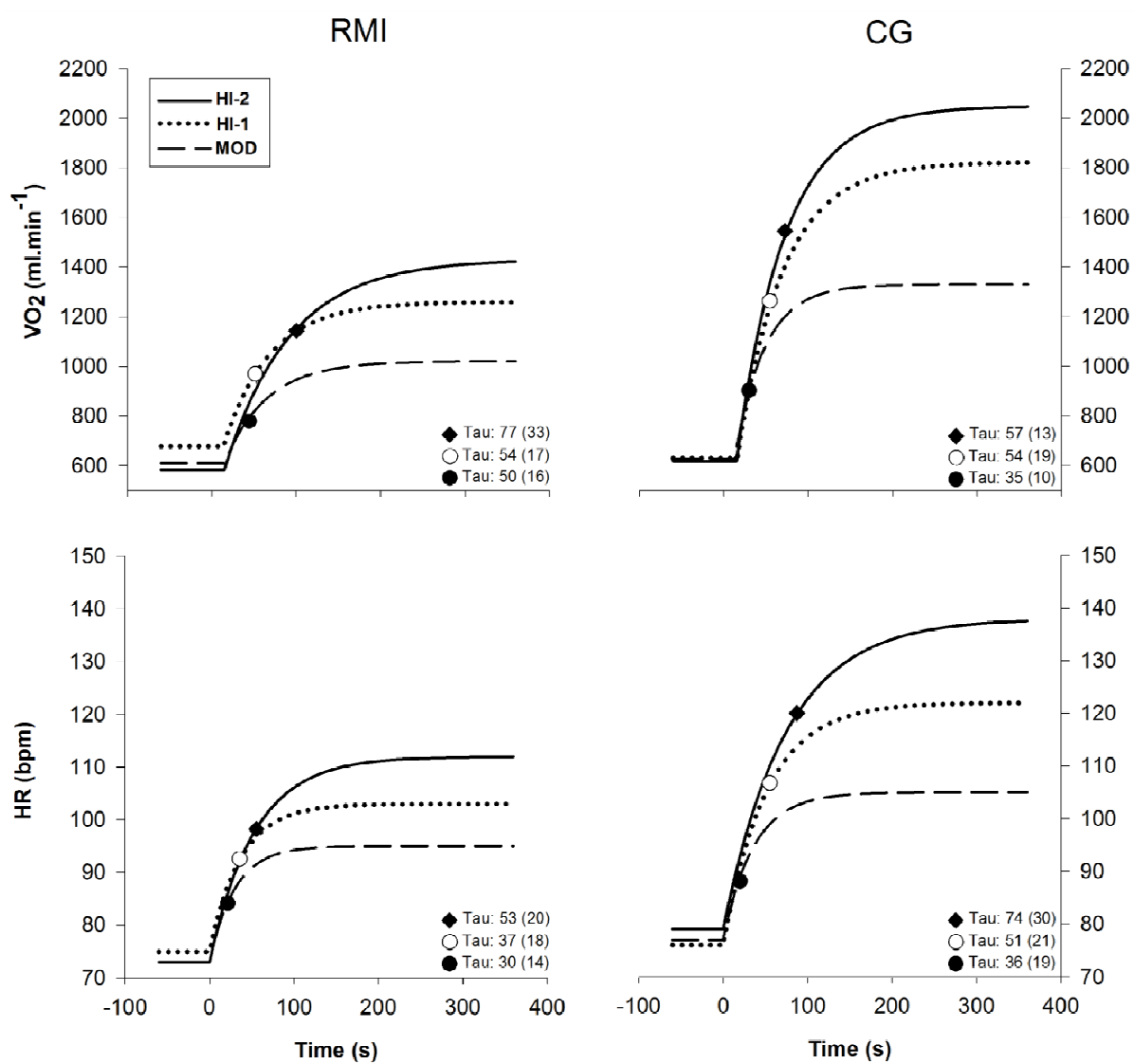


FIGURE 3



**ANEXO E**

---

Manuscrito “*Effects of Carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude*”, publicado no European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.

# Effects of carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude

Marlus Karsten<sup>1,2</sup>, Mauro Contini<sup>1</sup>, Claudia Cefalù<sup>1</sup>, Gaia Cattadori<sup>1</sup>, Pietro Palermo<sup>1</sup>, Anna Apostolo<sup>1</sup>, Maurizio Bussotti<sup>3</sup>, Damiano Magri<sup>4</sup>, Elisabetta Salvioni<sup>1</sup>, Stefania Farina<sup>1</sup>, Susanna Sciomer<sup>5</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>2</sup> and Piergiuseppe Agostoni<sup>1,6,7</sup>

European Journal of Cardiovascular  
 Prevention & Rehabilitation  
 0(00) 1–8  
 © The European Society of  
 Cardiology 2011  
 Reprints and permissions:  
 sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
 DOI: 10.1177/1741826711402736  
 ejcpr.sagepub.com  


## Abstract

**Background:** The response to moderate exercise at altitude in heart failure (HF) is unknown.

**Methods and results:** We evaluated 30 HF patients, (NYHA I-III, 25 M/5 F; 59 ± 10 years; LVEF = 39.6 ± 7.1%), in stable clinical conditions, treated with carvedilol at the maximal tolerated dose. We performed a maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) with ramp protocol at sea level to evaluate patients' performance and two moderate intensity constant workload CPETs (50% of peak workload) at sea level (normoxia) and simulated altitude (hypoxia). Oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ) and heart rate (HR) on-kinetics at constant workload were assessed calculating the time constant ( $\tau$ ) with a monoexponential equation.  $\dot{V}O_2$  and HR were higher in hypoxia ( $0.944 \pm 0.233$  vs  $1.031 \pm 0.264$  l/min;  $100 \pm 23$  vs  $108 \pm 22$  bpm;  $p < 0.001$ ). On-kinetics showed a different behavior of  $\tau$  being  $\dot{V}O_2$  faster in hypoxia ( $67.1 \pm 23.0$  vs  $56.3 \pm 19.7$  s;  $p = 0.026$ ) and HR faster in normoxia ( $49.3 \pm 19.4$  vs  $62.2 \pm 22.5$  s;  $p = 0.018$ ). Ten patients, who lowered oxygen kinetics in hypoxia, had greater HR increase during maximal CPET suggesting lower functional betablockade. The higher  $\tau$  of  $\dot{V}O_2$  in hypoxia is likely to be due to a peripheral effect of carvedilol mediated either by  $\beta$ - or  $\alpha$ -receptor.

**Conclusion:** HF patients performing moderate exercise at 2000 m simulated altitude have 20%  $\dot{V}O_2$  increase without trouble at the beginning of exercise when treated with carvedilol.

## Keywords

Exercise test, hypoxia, betablockers, efficiency, oxygen consumption

Received 16 November 2010; accepted 14 February 2011

## Introduction

In parallel with the improvement of clinical conditions, chronic heart failure patients often ask about the possibility of a 'normal' life, which sometimes includes the chance to spend leisure time at altitude. A question that is often not easy to answer is if and how heart failure patients need to tune their physical performance at altitude. At present, we know that heart failure patients have a reduction of maximal achievable workload at altitude. The greater the severity of heart failure and the altitude reached, the greater is this reduction.<sup>1,2</sup> However, patients are rarely interested in peak exercise

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy.

<sup>2</sup>Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil.

<sup>3</sup>Cardiologia Riabilitativa, Fondazione S Maugeri, IRCCS, Milan, Italy.

<sup>4</sup>U.O. Cardiologia, S. Andrea Hospital, "Sapienza", Rome University, Rome, Italy.

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche, 'Sapienza', Rome University, Rome, Italy.

<sup>6</sup>Division of Critical Care and Respiratory Medicine, University of Washington, Seattle, USA.

<sup>7</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università di Milano, Milan, Italy.

## Corresponding author:

Piergiuseppe Agostoni, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Università di Milano, Via Parea 4 – 20138 Milan, Italy  
 Email: piergiuseppe.agostoni@ccfm.it



performance, being more concerned about everyday activity, which can usually be quantified as a moderate intensity exercise. Moreover, patients often worry whether they need to take any special precautions when beginning a physical activity, because the initial response to exercise is due to cardiac output increase.<sup>3,4</sup> Indeed, at altitude, a healthy subject needs to increase  $\dot{V}O_2$  due to a hypoxia-mediated increase of ventilation<sup>2</sup> and of cardiac output. Therefore, healthy subjects need a longer time to reach a steady state condition during a constant workload exercise at altitude.<sup>5</sup> What happens on this setting to heart failure patients is unknown. These notions, however, are of major importance to guide heart failure patients' physical activity at altitude.

To analyze these unsolved questions we performed a constant workload exercise at sea level and at a simulated altitude of 2000 m in patients with chronic heart failure in stable clinical conditions and optimized therapy. We chose an altitude of 2000 m because it is an easy-to-reach altitude and patients rarely want to go much higher. The present study was carried out within the frame of the CARNEBI research trial (Clinical Trials: NCT00517725). In the CARNEBI trial three betablockers—carvedilol, bisoprolol and nebivolol—all commonly used for chronic heart failure treatment but with peculiar pharmacological characteristics, were compared. In the CARNEBI trial we assessed the behavior of lung function (spirometry and alveolar-capillary diffusion), exercise performance, chemo-reflex activity and the response to exercise at simulated altitude with each drug. The aim was to evaluate the possibility of improving treatment efficacy by matching patients and betablocker characteristics.

## Methods

### Patient population

In the present report we evaluated 30 chronic heart failure patients, NYHA Class I to III, who have been in stable clinical conditions and optimized drug regimen for at least 2 months. Patients' population characteristics are reported in Table 1. We excluded subjects with relevant heart failure comorbidities. Patients studied in the present report are the first 30 patients enrolled in the CARNEBI trial excluding patients with exercise-induced periodic breathing. We analyzed patients while treated with carvedilol. Carvedilol was given for 2 months at the maximal tolerated dose on top of standard antifailure therapy. Echocardiography was performed in our laboratory on each patient within 3 days from the cardiopulmonary exercise test.

### Cardiopulmonary exercise tests (CPET)

We performed maximal (ramp protocol) and constant workload exercise tests. CPETs were performed on a cycle-ergometer (Ergo 800 S, Sensor Medics, Yorba Linda, CA) with 60 revolutions per minute. We applied a personalized ramp protocol for each patient, designed with the aim of reaching maximum exercise in about 10 min.<sup>6</sup> All patients had previous experience with CPET in our lab. Ventilation ( $\dot{V}E$ ),  $\dot{V}O_2$ , and  $\dot{V}CO_2$  were measured breath by breath (V-max 2900 metabolic cart, Sensor Medics, Yorba Linda, CA). Anaerobic threshold (AT) was measured through a standard technique.<sup>7</sup> The  $\dot{V}O_2$  vs work relationship was measured throughout the entire exercise.<sup>8</sup>

Constant workload exercise was performed at a moderate intensity. The work rate was 50% of the work rate achieved at peak exercise in the ramp protocol CPET. Tests were performed with  $FiO_2 = 21$  and 16% in random order.<sup>1</sup> Breath-by-breath ventilation, inspiratory and expiratory data were measured at rest while patients were sitting on the bike for at least 5 min. Longer measurements were carried out during hypoxia if needed to achieve a steady state resting condition. Thereafter, loaded pedaling started with a test duration of 6 min. On-kinetics of  $\dot{V}O_2$  and HR in moderate constant workload CPET (from start to the 6<sup>th</sup> min of exercise) were assessed calculating the time constant ( $\tau$ ) using a mono-exponential equation being  $\tau$  the time needed to reach 63% of the observed response.<sup>9</sup>

$$f(t) = (a_0 + a_1) \times (1 - e^{-t/\tau})$$

where  $f(t)$  is the response of  $\dot{V}O_2$  or HR in function of time ( $t$ ),  $a_0$  is the baseline value,  $a_1$  is the amplitude

**Table 1.** Patient population characteristics

Age (years)	59 ± 10
Gender (M/F)	25/5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 4.7
HF etiology (ischemic/idiopathic)	
Ischemic	11
Idiopathic	16
Post-chemotherapy	3
Concomitant treatment	
ACE-inhibitors	21
ARB	7
Aldosterone antagonists	23
Diuretics	21
Amiodarone	10

BMI, body mass index; HF, heart failure; ACE, Angiotensin I converting enzyme; ARB, Angiotensin II receptor blockers.



reached and  $\tau$  is the time constant of response. The equation fitting starts from the exercise phase onset.

The protocol was approved by the local ethics committee. All subjects volunteered and gave their written informed consent. All authors have read and agree to the paper as written.

### Statistical analysis

Data are reported as mean  $\pm$  SD. Cardiopulmonary data are measured breath by breath and reported as average over 20 s, except for the measure of  $\tau$  and slopes. Comparisons between hypoxia and normoxia data were done through a paired *t*-test. An unpaired *t*-test was used to compare groups (see below). Analysis of variance for repeated measures was performed to analyze the effect of time, with Bonferroni post hoc test when necessary. Statistical significance was accepted at  $p < 0.05$ .

### Results

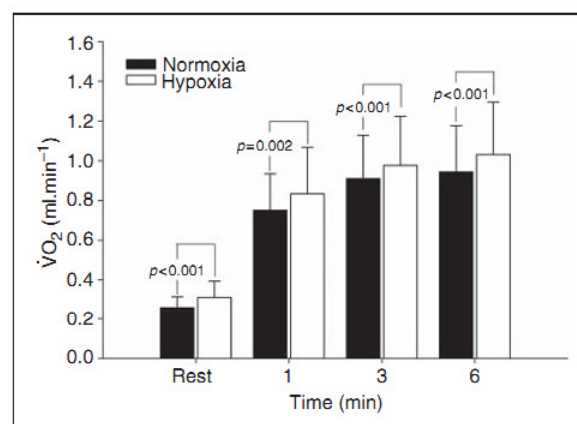
We analyzed 30 chronic heart failure patients (25 M/5 F;  $59 \pm 10$  years) with average LVEF =  $39.6 \pm 7.1\%$ . Heart rate at rest on the cycle-ergometer and blood pressure were  $74.8 \pm 12.7$  bpm and  $114 \pm 26$  (systolic)– $74 \pm 7$  (diastolic) mmHg respectively. CPET data are reported in Table 2. The constant workload exercise tests were performed at  $50.4 \pm 16.2$  W ( $49.7 \pm 5\%$  of workload achieved in the maximal CPET).  $\dot{V}O_2$  and HR data at rest and during the constant workload exercise tests performed both during normoxia and hypoxia are shown in Figures 1 and 2. In three cases, HR measurements did not allow precise  $\tau$  calculation. Both  $\dot{V}O_2$  and HR were higher during active exercise in hypoxia. Ventilation, end-tidal pressure for  $O_2$  (Pet $O_2$ ) and Pet $CO_2$  data during constant workload exercise tests are reported in Table 3.  $\tau$  measurements showed that, on average,  $\dot{V}O_2$  on-kinetics were faster in hypoxia while HR on-kinetics were faster in normoxia (Figure 3).

**Table 2.** Cardiopulmonary exercise test results: ramp protocol

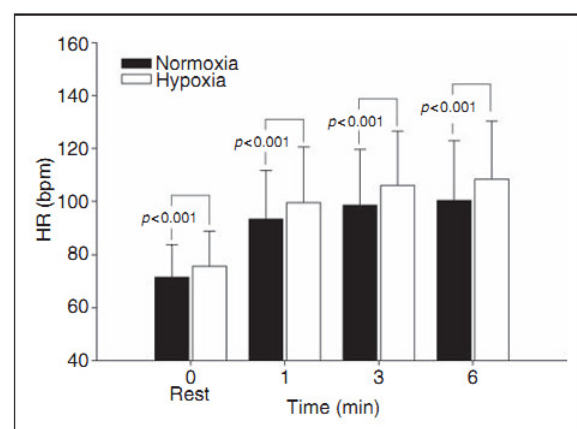
Anaerobic threshold	$\dot{V}O_2$ (l/min)	$0.881 \pm 0.292$
	Workload (W)	$57.5 \pm 25.4$
Peak	$\dot{V}O_2$ (l/min)	$1.349 \pm 0.403$
	$\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	$16.6 \pm 4.0$
Slope	Workload (W)	$103.1 \pm 36.3$
	$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	$27.5 \pm 3.4$
	$\dot{V}O_2/\text{work}$	$10.1 \pm 1.0$

$\dot{V}O_2$ , oxygen uptake;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope, linear relationship between carbon dioxide production and minute ventilation;  $\dot{V}O_2/\text{work}$  slope, linear relationship between oxygen uptake and workload. Values are mean  $\pm$  SD.

A posteriori, we grouped our patients according to the observed changes in  $\tau$  between normoxia and hypoxia (Table 4). Group 1 ( $n = 10$ ) are patients who lowered oxygen kinetics in hypoxia, and Group 2 ( $n = 20$ ) are those who had a faster oxygen kinetics in hypoxia if compared to normoxia. Clinical characteristics of the two groups are similar. Table 4 also shows the HR kinetics at the onset of exercise and the results of the maximal CPET in the two groups. Patients have a similar exercise capacity, anaerobic threshold and peak  $\dot{V}O_2$  and workload reached, and the  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope was also similar. However, Group 1 patients had a greater HR increase during ramp protocol exercise, suggesting a lower level of functional betablockade.



**Figure 1.** Oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ , mean  $\pm$  SD) on normoxic (black bars) and hypoxic condition (white bars) at different times in the constant workload cardiopulmonary exercise test.

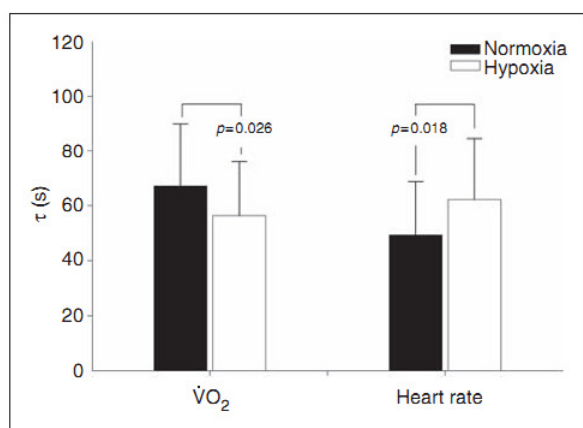


**Figure 2.** Heart rate (HR, mean  $\pm$  SD) on normoxic (black bars) and hypoxic condition (white bars) at different times in the constant workload cardiopulmonary exercise test.

**Table 3.** Cardiopulmonary exercise test results: constant workload

	Time (min)	Normoxia	Hypoxia
$\dot{V}E$ (l/min)	Rest	10.4 ± 2.4 <sup>c</sup>	17.0 ± 4.3 <sup>a,c</sup>
	1	20.9 ± 4.9 <sup>d</sup>	25.3 ± 6.1 <sup>a,d</sup>
	3	27.9 ± 6.1	31.6 ± 7.1 <sup>a</sup>
	6	29.4 ± 6.6	34.0 ± 7.7 <sup>a</sup>
PetO <sub>2</sub> (mmHg)	Rest	108.7 ± 5.4	84.4 ± 6.5 <sup>a,c</sup>
	1	102.8 ± 6.7 <sup>d</sup>	76.3 ± 8.3 <sup>a,e</sup>
	3	106.5 ± 5.9	76.0 ± 6.2 <sup>a</sup>
	6	107.8 ± 5.5	76.7 ± 5.8 <sup>a</sup>
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	Rest	33.3 ± 3.1 <sup>c</sup>	29.7 ± 4.0 <sup>a,c</sup>
	1	36.6 ± 3.6 <sup>e</sup>	33.9 ± 5.0 <sup>b,e</sup>
	3	37.6 ± 3.6	35.9 ± 4.0 <sup>a</sup>
	6	37.4 ± 4.7	35.6 ± 4.1 <sup>b</sup>

$\dot{V}E$ , minute ventilation; PetO<sub>2</sub>, end-tidal oxygen pressure; PetCO<sub>2</sub>, end-tidal carbon dioxide pressure. Values are mean ± SD. Paired t-test was used to compare normoxia and hypoxia; <sup>a</sup>*p* < 0.001 vs normoxia, <sup>b</sup>*p* = 0.001 vs normoxia. Analysis of variance for repeated measures was performed to analyze the effect of the time, with Bonferroni post hoc test as appropriate. Differences were identified with <sup>c</sup>*p* < 0.001 between REST and other moments; <sup>d</sup>*p* < 0.001 between 1 min and other moments; <sup>e</sup>*p* < 0.001 between 1 min and REST.



**Figure 3.** Tau ( $\tau$ ) of oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ) and heart rate (mean ± SD) at normoxic (black bars) and hypoxic condition (white bars) during constant workload cardiopulmonary exercise test.

The dose of carvedilol was the same in the two groups (Table 4).

We also grouped our patients according to the daily carvedilol dose using an arbitrary cut-off value of 25 mg/day. This carvedilol dose splits our population into two groups of a similar size (16 and 14) for < 25 mg/day and ≥ 25 mg/day, respectively. These groups were similar as regards to age, gender distribution, BMI and concomitant medical treatment. In Table 5, data of both ramp and constant workload exercises are reported. Subjects on low-dose beta-blocker (<25 mg/day) had a faster  $\dot{V}O_2$  on-kinetics in

hypoxia compared to subjects on a higher dose (≥25 mg/day) but, as in the total population,  $\dot{V}O_2$  on-kinetics was slower in normoxia compared to hypoxia.

## Discussion

In the present study we analyzed the effects of hypoxia on exercise performance in patients with heart failure in stable clinical conditions treated with carvedilol. We analyzed the performance at a workload equivalent to 50% of maximal exercise and respiratory gas kinetics at the onset of exercise. During constant workload exercise, HR and  $\dot{V}O_2$  are higher in hypoxia so that exercise is energetically more expensive in hypoxia. The onset of exercise was characterized by a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in hypoxia while HR kinetics was slower. However, the former was observed only in subjects with a high degree of functional betablockade.

The analysis of exercise performance was done at sea level and at a simulated altitude of 2000 m. Subjects breathed a gas mixture containing 21% and 16% of oxygen, respectively.<sup>1,2,10</sup> The results obtained should be considered only within the framework of the present experimental condition, that is simulated altitude, comfortable laboratory setting with constant ambient temperature and humidity, acute exposure to hypoxia and patients with moderate heart failure.

The patients analyzed in the present study were all treated with carvedilol. Carvedilol is worldwide the most studied betablocker in heart failure<sup>11</sup> and, notably for the present study, it is the only betablocker used in chronic heart failure on which we have some data at high altitude. Indeed we know that carvedilol reduces



**Table 4.** Cardiopulmonary exercise test: constant workload and ramp protocol. Results according to oxygen uptake kinetics behavior

		Group 1 (10)	Group 2 (20)	<i>p</i>
Carvedilol dosage (mg)		25.6 ± 9.5	19.5 ± 10.4	NS (0.126)
LVEF (%)		40.3 ± 6.6	39.2 ± 7.5	NS (0.672)
Age (years)		60.8 ± 11.5	58.2 ± 9.7	NS (0.541)
CPET: constant workload				
$\tau \dot{V}O_2$ (s)	Normoxia	52.5 ± 13.6	74.4 ± 23.4	0.003
	Hypoxia	67.0 ± 17.0	50.9 ± 19.1	0.029
$\tau$ HR (s)	Normoxia	45.9 ± 19.2	51.3 ± 19.8 <sup>a</sup>	NS (0.488)
	Hypoxia	60.6 ± 18.2	63.1 ± 25.2 <sup>a</sup>	NS (0.761)
CPET: ramp protocol				
$\dot{V}O_2$ AT (l/min)		0.884 ± 0.279	0.880 ± 0.306	NS (0.976)
$\dot{V}O_2$ peak (l/min)		1.360 ± 0.424	1.344 ± 0.402	NS (0.922)
$\dot{V}O_2$ peak (ml/kg/min)		17.3 ± 4.7	16.3 ± 3.7	NS (0.595)
Workload AT (W)		58.3 ± 27.4	57.1 ± 25.1	NS (0.905)
Workload peak (W)		106.1 ± 44.1	101.7 ± 32.9	NS (0.782)
HR rest (bpm)		73.3 ± 13.8	75.5 ± 12.4	NS (0.675)
HR peak (bpm)		135.5 ± 28.1	121.6 ± 24.8	NS (0.203)
HR delta (bpm)		62.2 ± 18.3	46.1 ± 18.7	0.036
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope		26.5 ± 3.7	28.0 ± 3.3	NS (0.299)

CPET, cardiopulmonary exercise test;  $\dot{V}O_2$ , oxygen uptake; HR, heart rate; AT, anaerobic threshold;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope, linear relationship between carbon dioxide production and minute ventilation; LVEF, left ventricular ejection fraction. Values are means ± SD. Unpaired *t*-test was used to compare groups. <sup>a</sup>*n* = 17.

**Table 5.** Cardiopulmonary exercise test: constant workload and ramp protocol. Results according to carvedilol dosage

		Carvedilol dosage		<i>p</i>
		<25 mg (16)	>25 mg (14)	
CPET: constant workload				
$\tau \dot{V}O_2$ (s)	Normoxia	62.3 ± 19.8	72.5 ± 25.7	NS (0.242)
	Hypoxia	49.9 ± 22.9	63.6 ± 12.3	0.048
$\tau$ HR (s)	Normoxia	47.7 ± 21.5 <sup>a</sup>	51.0 ± 17.6 <sup>b</sup>	NS (0.666)
	Hypoxia	56.7 ± 26.8 <sup>a</sup>	68.0 ± 15.7 <sup>b</sup>	NS (0.191)
CPET: ramp protocol				
$\dot{V}O_2$ peak (ml/kg/min)		16.3 ± 4.6	17.0 ± 3.4	NS (0.611)
HR delta (bpm)		47.5 ± 21	56.0 ± 18	NS (0.242)
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope		28.2 ± 3.6	26.6 ± 3.1	NS (0.193)
Carvedilol dosage (mg)		13.9 ± 4.1	30.4 ± 8.1	–
LVEF (%)		40.9 ± 8.0	38.1 ± 5.9	NS (0.286)
Age (years)		59.8 ± 8.8	58.1 ± 11.9	NS (0.670)

CPET, cardiopulmonary exercise test;  $\dot{V}O_2$ , oxygen uptake;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope, linear relationship between carbon dioxide production and minute ventilation; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction. Values are means ± SD. Unpaired *t*-test was used to compare groups. <sup>a</sup>*n* = 14; <sup>b</sup>*n* = 13.

exercise-induced hyperventilation both in normoxia<sup>12,13</sup> and in hypoxia at a simulated high altitude of ~2000 m.<sup>10</sup> Our patients were treated with a carvedilol dose that can be considered either the maximal tolerated dose or nearly the maximal tolerated dose.

The range of daily carvedilol dose was wide as was the level of betablockade. The latter can be assessed by the analysis of the HR increase during exercise.<sup>14</sup> The level of effective betablockade is independent of dose and specific for each single subject as can be



demonstrated by the same extent of HR increase during exercise with low and high carvedilol dose.

The present study shows that in hypoxia, during constant workload,  $\dot{V}O_2$  and HR are greater. The increase of  $\dot{V}O_2$  in hypoxia compared to that in normoxia, at minute 6 of the constant workloads exercise, is around 90 ml/min, which is equivalent to an exercise cost equal to  $\sim 9$  W, as can be calculated from the observed  $\dot{V}O_2$ /work relationship slope ( $10.1 \pm 1.0$  ml/min/W). Moreover, since the exercise was performed at 50 W, an extra  $\dot{V}O_2$  due to hypoxia equivalent to 9 W work means that the extra  $\dot{V}O_2$  due to hypoxia is equivalent to  $\sim 20\%$  of the performed work. In other words, the same absolute work rate in hypoxia is a greater relative work rate compared to normoxia. This observation is in line with data previously reported from our laboratory, where we observed a similar percentage workload reduction at peak exercise in patients with, on average, a similar heart failure severity.<sup>1</sup> The present report extends our observation from peak exercise to moderate intensity exercise. In the present study, unlike in the previous one, we did not study subjects with a wide range of heart failure severity. Moreover, betablocker therapy was not used in our first study on exercise capacity in heart failure at simulated altitude.<sup>1</sup> However, it is possible, but at present unproven, that differences among heart failure patients' severity mainly pertain to peak exercise and not to a workload around 50% of peak.

The study of  $\dot{V}O_2$  kinetics at the onset of exercise produced quite unexpected results. Indeed, at a first glance, it is difficult to understand a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in hypoxia, particularly if coupled with an opposite kinetics behavior for HR. It should be noticed that 10 subjects had a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in normoxia while 20 had in hypoxia. Grouping patients according to this response shows that heart failure severity was the same but the level of betablockade, as inferable from the increase in HR during the ramp exercise, was different. Indeed, patients with a lower betablockade have a 'normal'<sup>5</sup> behavior—a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in normoxia compared to hypoxia (Group 1, Table 4)—while subjects with elevated betablockade show a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in hypoxia (Group 2). It should be noticed, again, that the level of betablockade does not correspond to the dose of carvedilol, albeit in hypoxia, patients receiving a lower carvedilol daily dose had a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics (Table 5), and a similar difference seems to be present in normoxia without reaching statistical significance. Why patients with a high degree of functional betablockade show a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics at the onset of exercise in hypoxia is unclear, but few hypotheses can be suggested. Indeed, a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics implies a faster increase of cardiac output, either stroke volume or heart rate, or a faster

widening of the artero-venous oxygen difference.<sup>15,16</sup> The latter may be due to a hypoxia-induced selective muscular vasodilatation.<sup>17–20</sup> From the present study we know that a faster HR increase at the beginning of exercise in hypoxia is excluded because  $\tau$  of HR is lower in normoxia, that is kinetics are faster. However, in acute but not chronic hypoxia, for any given  $\dot{V}O_2$ , cardiac output is higher.<sup>21–25</sup> Indeed, in acute hypoxia, the sympathetic tone that influences heart rate and peripheral vascular tone increased.<sup>26</sup> It is possible that patients with a higher betablockade have a lower vasoconstrictor tone that allows, during exercise in hypoxia, a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics due to a higher cardiac output and/or to a more functional cardiac output distribution toward the exercising muscles.<sup>27</sup> Indeed cardiac output in hypoxia increased even during betablockade.<sup>28</sup> Unfortunately, systematic blood pressure measurements during the beginning of exercise were not taken. This was done to have  $\dot{V}O_2$  kinetics data as clean as possible, avoiding any possible bewilderment of the patients due to blood pressure measurement. Therefore, our suggestion about a difference in after-load changes in hypoxia between subjects with high and low betablockade due to difference in peripheral  $\beta$ -receptors activity is purely speculative. Moreover, the  $\alpha$ -litic action of carvedilol may also play a role.<sup>29,30</sup> Indeed,  $\alpha$ -adrenoreceptors blunt the sympathetic vasoconstriction induced by systemic hypoxia in rats by enhancing the decrease in muscular vascular resistance induced by systemic hypoxia and the dilator response in individual skeletal muscles.<sup>30–32</sup> Moreover,  $\alpha$ -adrenoreceptor blockade augments the hypoxia-induced forearm vasodilatation.<sup>33</sup> Indeed a selective muscular vessel vasodilatation may increase the oxygen extraction and therefore be responsible for the differences in oxygen kinetics we observed.<sup>34</sup> However, despite the above reported hypothesis, the mechanism that allows a faster  $\dot{V}O_2$  kinetics in hypoxia in subjects with high betablockade is unknown. Therefore, more studies are needed to understand the physiological basis of the faster oxygen kinetics at the beginning of exercise in hypoxia in subjects with a high functional betablockade. It is also unknown if the same kinetics apply to the recovery phase which was not evaluated in the present study and if this behavior is specific to carvedilol, a  $\beta_1$ - $\beta_2$  blocking agent with an  $\alpha$ -litic action or pertains also to other betablockers.

The present study has a few experimental limitations that should be acknowledged. First, to analyze what can be considered as the load equivalent to regular daily activity, we arbitrarily used a workload equal to 50% of each individual's exercise capacity. It is recognized that this load may be below or above the anaerobic threshold and that the workload has been tailored only on peak exercise workload and not on the



anaerobic threshold. We did so to provide a workload easier to reproduce in patients' every day activity. Second, we have not adapted the workload of the test done in hypoxia to exercise capacity in hypoxia.<sup>35</sup> We did this to be able to more directly compare normoxic and hypoxic tests.

In conclusion, heart failure patients treated with carvedilol performing an exercise at 50% of their exercise capacity in hypoxia simulating a 2000 m altitude have a higher  $\dot{V}O_2$ , equivalent to ~20% of the workload. Unexpectedly, at the beginning of exercise in patients with high functional betablockade  $\dot{V}O_2$  kinetics but not HR kinetics was faster in hypoxia. Therefore, heart failure subjects should be advised of a 20% increase in  $\dot{V}O_2$  during moderate exercise, but that the beginning of exercise is, on average, not impaired at altitude when treated with carvedilol.

### Funding

Marlus Karsten was financially supported by CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil (PDEE/ Doctoral Sandwich Program, BEX 5147/09-3).

### Conflicts of interest

None declared.

### References

- Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Bussotti M, Conca C, Lomanto M, et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000; 109: 450–455.
- Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P and Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88: 453–459.
- Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 150–164.
- Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 300–311.
- Cleuziou C, Perrey S, Lecoq AM, Candau R, Courteix D and Obert P. Oxygen uptake kinetics during moderate and heavy intensity exercise in humans: the influence of hypoxia and training status. *Int J Sports Med* 2005; 26: 356–362.
- Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, Palermo P, Cattadori G, La Gioia R, et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 498–504.
- Beaver WL, Wasserman K and Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2020–2027.
- Hansen JE, Sue DY, Oren A and Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987; 59: 669–674.
- Belardinelli R, Zhang YY, Wasserman K, Purcaro A and Agostoni PG. A four-minute submaximal constant work rate exercise test to assess cardiovascular functional class in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1210–1214.
- Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 729–735.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–1362.
- Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M, De Vita S and Palermo P. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 2002; 122: 2062–2067.
- Agostoni P, Apostolo A, Cattadori G, Salvioni E, Berna G, Antonioli L, et al. Effects of beta-blockers on ventilation efficiency in heart failure. *Am Heart J* 2010; 159: 1067–1073.
- Magri D, Palermo P, Cauti FM, Contini M, Farina S, Cattadori G, et al. Chronotropic Incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of beta-blockers and beta-blocker dose. *Cardiovasc Ther* 2010; doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00184.x. e-publication ahead of print.
- De Cort SC, Innes JA, Barstow TJ and Guz A. Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. *J Physiol* 1991; 441: 501–512.
- Kemps HM, Schep G, Hoogsteen J, Thijssen EJ, De Vries WR, Zonderland M, et al. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects. *Neth Heart J* 2009; 17: 238–244.
- Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994; 74: 543–594.
- Walsh MP and Marshall JM. The early effects of chronic hypoxia on the cardiovascular system in the rat: role of nitric oxide. *J Physiol* 2006; 575: 263–275.
- Ray CJ and Marshall JM. Measurement of nitric oxide release evoked by systemic hypoxia and adenosine from rat skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 2005; 568: 967–978.
- Pyner S, Coney A and Marshall JM. The role of free radicals in the muscle vasodilatation of systemic hypoxia in the rat. *Exp Physiol* 2003; 88: 733–740.
- Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, et al. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1987; 63: 531–539.

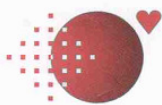
22. Karlner JS, Sarnquist FF, Graber DJ, Peters Jr RM and West JB. The electrocardiogram at extreme altitude: experience on Mt. Everest. *Am Heart J* 1985; 109: 505–513.
23. Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Moore LG, et al. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70: 112–136.
24. Wolfel EE, Selland MA, Cymerman A, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, et al. O<sub>2</sub> extraction maintains O<sub>2</sub> uptake during submaximal exercise with beta-adrenergic blockade at 4,300 m. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1092–1102.
25. Bender PR, Groves BM, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Hamilton AJ, et al. Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2592–2597.
26. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE, Groves BM, Sutton JR, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol* 1991; 261: E419–E424.
27. Agostoni P, Wasserman K, Perego GB, Marenzi GC, Guazzi M, Assanelli E, et al. Oxygen transport to muscle during exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1120–1124.
28. Richardson DW, Kontos HA, Raper AJ and Patterson Jr JL. Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 77–85.
29. Pedersen ME and Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269–277.
30. Coney AM and Marshall JM. Contribution of alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors and Y<sub>1</sub> neuropeptide Y receptors to the blunting of sympathetic vasoconstriction induced by systemic hypoxia in the rat. *J Physiol* 2007; 582: 1349–1359.
31. Marshall JM and Metcalfe JD. Analysis of the cardiovascular changes induced in the rat by graded levels of systemic hypoxia. *J Physiol* 1988; 407: 385–403.
32. Mian R and Marshall JM. The roles of catecholamines in responses evoked in arterioles and venules of rat skeletal muscle by systemic hypoxia. *J Physiol* 1991; 436: 499–510.
33. Weisbrod CJ, Minson CT, Joyner MJ and Halliwill JR. Effects of regional phentolamine on hypoxic vasodilatation in healthy humans. *J Physiol* 2001; 537: 613–621.
34. Dineno FA. Hypoxic regulation of blood flow in humans. Alpha-adrenergic receptors and functional sympatholysis in skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol* 2003; 543: 237–248.
35. Agostoni P, Valentini M, Magri D, Revera M, Caldara G, Gregorini F, et al. Disappearance of isocapnic buffering period during increasing work rate exercise at high altitude. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 354–358.

**ANEXO F**

---

Declarações de estágio no exterior, realizado no *Laboratorio di Fisiopatologia Cardiorespiratoria* do *Centro Cardiologico Monzino*, vinculado à *Università degli Studi di Milano*, sob a tutoria do Prof. Dr. Piergiuseppe Agostoni.





## Centro Cardiologico Monzino

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
Via Parea 4 20138 Milano  
W [www.cardiologicomonzino.it](http://www.cardiologicomonzino.it)

Unità Operativa Scopenso e Cardiologia Clinica e Riabilitativa  
T +39 02.58002.299 F +39 02.58002.283  
E [cardiologia.critica@cardiologicomonzino.it](mailto:cardiologia.critica@cardiologicomonzino.it)

Prof. Piergiuseppe Agostoni  
Resp. Unità Operativa e Coordinatore Area Cardiologia Critica



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari  
Scuola di Specializzazione in Cardiologia

Milano, 24 Settembre 2010.

Fondazione Coordinamento della Formazione Post Laurea – CAPES

Maria Luiza de Santana Lombas

Coordinatrice Generale delle Borse di Studio all'Estero

Gentile Sig.ra


Con la presente certifico che Marlus Karsten ha frequentato con molto profitto l'Unità Operativa Scopenso Cardiaco, Cardiologia Critica e Riabilitativa ed in particolare il laboratorio di Fisopatologia. Il dott Karsten è stato un elemento entusiasta, molto propositivo ed ha dimostrato una ottima attitudine verso i pazienti ed al lavoro di gruppo. Inoltre ha una dote naturale speciale per la Ricerca. Abbiamo approfittato di lui ed anche imparato.

Il dott Karsten ha raggiunto gli obiettivi didattici proposti ed ha partecipato attivamente alla raccolta di dati scientifici, alla loro analisi ed alla stesura di più di un lavoro scientifico nonostante il breve periodo di permanenza presso di noi. In particolare abbiamo appena inviato per una valutazione un lavoro sulla costante di tempo di alcune variabili (consumo di ossigeno, frequenza cardiaca....) calcolata in condizioni di normossia ed ipossia durante test da sforzo cardiopolmonare a carico costante.

E' stato un piacere vero conoscere il dott Marlus Karsten

Cordialmente

Prof Piergiuseppe Agostoni

  
STRUTTURA 030934  
Prof. Piergiuseppe Agostoni  
GSTPGS56D25F205D





*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
Setor Bancário Norte, Quadra 2, Bloco L, Lote 06  
70040-020 - Brasília, DF  
Brasil*

## **A QUEM INTERESSAR POSSA**

Declaramos, para os devidos fins, que o(a) interessado(a) abaixo, foi bolsista da Capes e realizou Estágio de doutorando no Exterior, por meio do Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior - PDEE.

**BOLSISTA:** MARLUS KARSTEN

**PERÍODO DA BOLSA:** 06/2010 a 09/2010

**INSTITUIÇÃO:** UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

**PAÍS:** ITÁLIA

**ÁREA:** FISILOGIA DO ESFORÇO.

Brasília, 8 de Dezembro de 2010

ARNO VOGEL  
Coordenador-Geral de Bolsas no Exterior