

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

ERIKA ZAVAGLIA KABBACH

**FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA EXACERBADA: DISCRIMINAÇÃO DE FENÓTIPO
EXACERBADOR, CAPACIDADE FUNCIONAL COMO DETERMINANTE E
PROPOSTA DE INTERVENÇÃO PRECOCE E ACESSÍVEL.**

SÃO CARLOS

2021

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

ERIKA ZAVAGLIA KABBACH

**FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA EXACERBADA: DISCRIMINAÇÃO DE FENÓTIPO
EXACERBADOR, CAPACIDADE FUNCIONAL COMO DETERMINANTE E
PROPOSTA DE INTERVENÇÃO PRECOCE E ACESSÍVEL.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia Cardiorrespiratória.

Orientadora: Prof^a Dra Renata Gonçalves Mendes

SÃO CARLOS

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Erika Zavaglia Kabbach, realizada em 22/02/2021.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)

Profa. Dra. Joana Patrícia dos Santos Cruz (Aveiro)

Profa. Dra. Ercy Mara Cipulo Ramos (UNESP)

Profa. Dra. Karina Couto Furlanetto (UEL)

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani (UFSCar)

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

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

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH – São Carlos, SP - Brasil. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP 2015/12763-4 e 2015/26501-1 e CAPES.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu noivo e à minha família, as pessoas mais importantes na minha vida, sem vocês eu não teria conseguido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela vida e pela força maior que sempre me ilumina, me abençoa e me impulsiona a encarar os obstáculos que a vida nos impõe. Obrigada também pelas pessoas maravilhosas que colocou ao meu redor, pois sem elas eu não teria conseguido.

Agradeço ao meu noivo, Diogo, que desde o início do mestrado está ao meu lado e me acompanha nessa jornada da vida acadêmica, que agora é meu companheiro de lar e de vida! Obrigada pela paciência, principalmente neste último ano, no qual passamos por diversas mudanças e pela finalização desta etapa da minha vida. Agradeço por me apoiar, me acalmar, me respeitar e me amar, mesmo nas horas mais difíceis, nos momentos de ansiedade e nervosismo. Eu te amo muito! Obrigada por sempre estar ao meu lado! E que venham novas conquistas!

Agradeço muito à minha querida família. Especialmente ao meu pai Jafet e minha mãe Fernanda. Ao meu pai, uma pessoa grandiosa, que mesmo com seu jeito tímido está sempre disposto a fazer o melhor para seus filhos e todos ao seu redor. Obrigada pelo constante apoio, incentivo e amor. Ensinou-me algumas das coisas mais importantes da vida, como dignidade, honestidade, e a ser cada dia melhor na busca por nossos objetivos. A minha mãe, uma mulher de garra, responsável por me ensinar o sentido da vida, e por me mostrar todos os dias o lado bom das coisas. Ela que me apoia e me ajuda em todas as decisões da minha vida, me acalma e deixa-me tranquila com sua bondade e amor incondicional. Sempre estive e está em todos os momentos mais importantes da minha vida me apoiando e impulsionando para o melhor. Eu amo vocês incondicionalmente!

Agradeço muito à minha querida irmã, Barbara, a mulher incrível que se tornou e é essencial na minha vida. Ela, que sempre se faz presente, apoiando e torcendo por mim em todos os momentos da minha vida. Ela sempre está disposta a me ouvir e é capaz de me acalmar e me deixar bem. Obrigada pela amizade e cumplicidade, por todas as conversas, os choros e as alegrias. Eu te amo muito Nena.

Ao meu irmão, Jafet, um homem de bom coração, que mesmo estando longe me incentiva e comemora comigo todas as conquistas. Espero te encontrar logo, muitas saudades, amo você Jeff!

Às queridas avós, Carola e Azizi, tão carinhosas e amáveis comigo. Espero poder apreciar mais tempo ao lado de vocês e poder abraça-las em breve.

Agradeço aos tios, primos e amigos que participaram desta etapa da minha vida, pelos momentos de alegria e descontração. Obrigada por quererem o meu bem e me valorizar tanto como pessoa e pesquisadora. Em especial gostaria de agradecer o meu tio-avó Zizo, por toda experiência de vida e exemplo transmitido.

À minha prima Juliene, por tantas horas de conversa e desabafos (nossos longos áudios de whatsapp), pelas nossas noites de vinho, de muitas risadas, enfim por toda cumplicidade e parceria. Amo você prima!

E aos meus queridos amigos de Itapeçerica da Serra, Eriquinha e Felipão, Lidiane e Dieguinho. Meus casais parceiros de sempre! Obrigada pelas viagens, por todos os momentos de alegria e conversas, pela amizade, carinho e preocupação, eu amo estar com vocês!!

Agradeço a toda à equipe do Laboratório Cardiopulmonar – LACAP – pela ajuda e pelos momentos divididos juntos. De forma muito especial agradeço aos meus parceiros de pesquisa, pelo companheirismo e vontade de crescer juntos sem disputa alguma, Alessandro e Nathany. Admiro muito vocês. Gostaria de agradecer à Anna pela parceria na pesquisa, pelo ensinamento e ajuda com todos os processos e manuseios de equipamentos.

Agradeço imensamente às amigadas que fiz ao longo destes anos no laboratório, e que levarei para a vida toda. Paulinha, Cassinha, Paty e Aninha meu muito obrigada por todo o carinho, por deixar meus dias mais leves ao lado de vocês e todos os momentos de distrações, risadas e tantas alegrias compartilhadas. Meninas, vocês são muito especiais!

Agradeço a toda equipe do Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH pela contribuição do espaço e dos funcionários para

o desenvolvimento do projeto. Muito obrigada aos médicos, enfermeiras, fisioterapeutas e demais profissionais pela atenção e dedicação à pesquisa mesmo não fazendo parte de suas respectivas jornadas de trabalho. Também agradeço a todos pacientes que participaram espontaneamente da pesquisa, todos contribuíram para o meu crescimento profissional, mas principalmente o crescimento pessoal, as diferentes realidades de vida me fizeram valorizar ainda mais a profissão.

Aos que não foram nomeados aqui, saibam que também sou imensamente grata, pois cada um que passou pela minha vida, faz parte da minha história, e com certeza pude aprender algo com vocês. Também agradeço imensamente aos professores da banca que dedicaram tempo para ler, considerar e agregar muito a esta tese.

Por fim, mas não menos importante, agradeço, à minha orientadora Renata, que desde o metrado, me orienta de forma excelente. Sou muito grata pela sua paciência e pelas incontáveis horas de reuniões e aprendizados. Rê, muito obrigada por se tornar uma amiga que me incentiva para o melhor e deposita tanta confiança em mim. Um dia quero ser um pouquinho do que você é. Te admiro muito como pessoa, profissional, mãe e amiga!

Finalizo agradecendo a CAPES pelo apoio financeiro. E finalmente à Universidade Federal de São Carlos e ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia pela oportunidade. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento científico, mas uma LIÇÃO DE VIDA. Finalizo esta etapa tão importante com muita GRATIDÃO!

EPÍGRAFE

"A ciência é muito mais do que um corpo de conhecimento. É uma maneira de pensar."

Carl Sagan

RESUMO

As exacerbações agudas graves da doença pulmonar obstrutiva crônica (EADPOC) estão associadas a piores desfechos de saúde, que incluem o risco elevado para eventos cardiovasculares (CV) e intolerância ao exercício físico. A disfunção endotelial contribui para um desequilíbrio da homeostase vascular e, conseqüentemente, para eventos CV e pior capacidade de exercício. Diante disso, o primeiro estudo foi elaborado com objetivo de investigar a associação entre a capacidade de exercício e a função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada grave e demonstrou que a maior distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos reflete em maior função endotelial. Além disso, alguns valores para a medida da dilatação medida pelo fluxo (DMF) foram capazes de distinguir indivíduos saudáveis daqueles com fatores de risco ou doenças CV, no entanto, esta capacidade da função endotelial em diferenciar os fenótipos da DPOC ainda não havia sido investigada. Com isso, foi desenvolvido o segundo estudo, com objetivo de definir o melhor valor de corte de DMF capaz de discriminar os fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores em DPOC e, secundariamente, avaliar características clínicas e funcionais a partir do ponto de corte vascular identificado. Adicionalmente, o exercício físico tem se mostrado benéfico para função endotelial, porém ainda se carece de evidência quanto ao seu benefício no Treinamento Físico (TF) e ainda mais especificamente no cenário da EADPOC. Nesse sentido, foi realizado o terceiro estudo com o propósito de investigar o efeito do TF precoce de baixo custo com resistência elástica na função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada hospitalizados. Com esses estudos, foi demonstrado que a capacidade de exercício está associada à função endotelial em pacientes com EADPOC grave. Além de identificar um ponto de corte da função endotelial capaz de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores durante a EADPOC. Além disso, a implementação do TF precoce com resistência elástica durante a hospitalização resultou em melhor função endotelial em pacientes com DPOC gravemente exacerbados. As doenças CV são, portanto, relevantes na DPOC com necessidade de perspectivas integrativas e acessíveis de manejo desta doença.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); Exacerbação da DPOC; Função vascular; Capacidade funcional; Treinamento Resistido.

ABSTRACT

Severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are associated with worse health outcomes, which include an increased risk for cardiovascular (CV) events and exercise intolerance. In view of this gap, the first study investigated the association between exercise capacity and endothelial function in patients with AECOPD and demonstrated that the greater distance covered in the six-minute walk test reflects in greater endothelial function assessed by flow-mediated dilation (FMD). In addition, some cutoff values for FMD have already been able to distinguish healthy individuals from those with risk factors or CV diseases, however, the ability of endothelial function to differentiate COPD phenotypes has not yet been investigated. Thus, the second study was developed, which aimed to discriminate the severe exacerbator phenotype in AECOPD and to evaluate clinical and functional features according to the cut-off point. Additionally, physical exercise has been shown to be beneficial for endothelial function, but there is still a lack of evidence regarding its benefit in Pulmonary Rehabilitation and even more specifically in AECOPD. In this sense, the third study was conducted and investigated the effect of early low-cost PR with elastic bands on endothelial function in patients with exacerbated COPD during hospitalization, which resulted in better endothelial function in those patients who received the proposed early PR. In conclusion, it was demonstrated that exercise capacity is associated with endothelial function in patients with severe AECOPD. In addition, a cut-off point was identified for FMD discriminatory for severe exacerbating and non-exacerbating phenotypes in COPD. Moreover, the implementation of early resistance training with elastic bands during hospitalization resulted in better endothelial function in severe exacerbation of COPD patients. Therefore, CV diseases are relevant in COPD with the need for integrative and accessible perspectives for the management of this disease.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Exacerbation of COPD; Vascular Function; Functional Capacity; Resistance Training.

LISTA DE ABREVIATURAS

bpm	batimentos por minuto
CAT	<i>COPD assesment test</i> – teste de avaliação em DPOC
CV	Cardiovascular
DMF %	Dilatação mediada pelo Fluxo em porcentagem
DMF mm	Dilatação mediada pelo Fluxo em milímetros - absoluta
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPTC6	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
DPTC_{pred}	Distância predita percorrida no Teste de caminhada de seis minutos
EADPOC	Exacerbação Aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
HR	Hiperemia reativa
ICS	inhaled corticosteroids – corticosteroides inalatórios
IMC	índice de massa corporal
LABA	<i>long-acting beta2-agonist</i> – beta2-agonistas de longa duração
LAMA	<i>long-acting anticholinergics</i> – anticolinérgicos de longa duração
mmHg	milímetros de mercúrio
mMRC	escala de dispneia modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (<i>modified Medical Research Council</i>)
PA	pressão arterial
PaCO₂	pressão parcial arterial para o dióxido de carbono
PAD	pressão arterial diastólica

PaO2	pressão parcial arterial para o oxigênio
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
rpm	respirações por minuto
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SABA	<i>short-acting beta2-agonist</i> – beta2-agonistas de curta duração
SAMA	<i>short-acting anticholinergics</i> – anticolinérgicos de curta duração
SpO2	saturação periférica de oxigênio
SR	Shear rate
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
VEF1	volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF1/CVF	relação volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO I

Figura 1. EADPOC e a disfunção endotelial.....	42
Figura 2. Ilustração da medida da Dilatação Mediada pelo Fluxo da artéria braquial.....	46
Figura 3. Teste de caminhada conduzido no corredor do hospital.....	48
Figura 4. Fluxograma do estudo.....	49
Figura 5. Correlações entre a capacidade de exercício e a função endotelial.....	53

ESTUDO II

Figura 1. Avaliação ultrassonográfica da artéria braquial pela medida da vasodilatação mediada pelo fluxo no ambiente hospitalar.....	68
Figura 2. Valores de corte, sensibilidade, especificidade da DMF (%) e DMF (mm) capazes de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores graves durante a EADPOC.....	73

ESTUDO III

Figura 1. Relação de cores das faixas elásticas de acordo com sua intensidade.....	97
Figura 2. Cadeira ergonômica projetada para o estudo.....	98
Figura 3. Realização da extensão de joelho completa no Protocolo de Treinamento resistido com faixas elásticas.....	99
Figura 4. Diferença entre o delta (T1-T0) da Dilatação Mediada pelo Fluxo nos grupos controle e treinamento.....	106
Figura 5. Comportamento nos valores individuais da reatividade vascular periférica relativa (DMF %) no grupo controle e no grupo treinamento.....	106

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

Tabela 1. Características basais dos pacientes.....	51
Tabela 2. Parâmetros da Função Endotelial Pela Medida da Artéria Braquial.....	53
Tabela 3. Modelo de Regressão Linear Entre a Capacidade de Exercício e a DMF (%).....	54

ESTUDO II

Tabela 1. Desfechos Clínicos, comorbidades, função pulmonar e medicação em uso dos pacientes.....	72
Tabela 2. Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade, AUC e a probabilidade de DMF na EADPOC.....	74
Tabela 3. Função Endotelial, variáveis clínicas e de capacidade de exercício em pacientes com EADPOC.....	76

ESTUDO III

Tabela 1. Características basais dos grupos controle e treinamento.....	101
Tabela 2. Efeito do treinamento resistido na Função endotelial entre T0 e T1 para o GR e GC.....	104

SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	17
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ESTUDO I.....	39
Resumo.....	40
Introdução.....	41
Métodos.....	43
Resultados.....	49
Discussão.....	54
Referências.....	59
ESTUDO II.....	63
Resumo.....	64
Introdução.....	65
Métodos.....	66
Resultados.....	71
Discussão.....	77
Referências.....	82
ESTUDO III.....	87
Resumo.....	88
Introdução.....	89
Métodos.....	92
Resultados.....	100
Discussão.....	107
Referências.....	113
CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS.....	118
Apêndice I – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	119
Apêndice II – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	121

PREFÁCIO

A presente tese foi desenvolvida pela aluna Erika Zavaglia Kabbach sob orientação da Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes, na Universidade Federal de São Carlos, vinculada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia- PPGFT, no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci - UFSCar/EBSERH. Especificamente, esta pesquisa se insere na área de ensino da Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia Hospitalar, linha de investigação de aspectos clínicos, cardiovasculares e funcionais em pacientes com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas e a influência da reabilitação hospitalar e ambulatorial. Este material da tese está composto por dois artigos científicos completos e submetidos a periódicos científicos internacionais e um terceiro em elaboração, sendo estes produtos resultantes do período do curso de doutorado da aluna. O primeiro artigo investiga a associação entre a capacidade de exercício e a função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada grave. Este estudo apresenta uma breve contextualização sobre a DPOC e os eventos de exacerbação da doença, a relação da disfunção vascular com a DPOC e o risco aumentado desta população para doenças cardiovasculares, além do prejuízo na capacidade funcional e a importância dessa associação entre a disfunção vascular e a capacidade de exercício. Nesse estudo, são apresentados também as aplicações clínicas e o impacto dessas avaliações para uma abordagem clínica diferenciada para esta população estudada. Este artigo está formatado de acordo com as normas da revista *Scientific Reports*, tendo sido aceito para a publicação em Dezembro de 2020. O segundo material científico foi elaborado no intuito de complementar o resultado do primeiro e investiga o potencial de um valor de corte de função endotelial por meio da dilatação mediada pelo fluxo em discriminar o fenótipo exacerbador em pacientes com DPOC durante a exacerbação, além de avaliar desfechos clínicos e funcionais de acordo com o valor de corte estabelecido. Este artigo constitui-se de uma breve contextualização sobre a DPOC e as consequências da frequência de exacerbação nestes pacientes, a fim de melhor

caracterizar e reforçar a relação destes eventos com a disfunção vascular e distinguir perfis de pacientes com DPOC nesta situação aguda da doença, levantando conhecimento norteador para melhor abordagem e manejo desses pacientes hospitalizados. Este artigo está formatado segundo as normas da revista *Respiration*, para qual foi submetido em Janeiro de 2021. Já o terceiro produto, é composto de resultados preliminares, com proposta a verificar o efeito de um treinamento físico com resistência elástica precoce, realizada durante o período de hospitalização, em variáveis vasculares nos pacientes com DPOC exacerbados. Embora ainda em elaboração, este estudo último estudo foi inserido neste material da tese. Devido a pandemia e suas restrições impostas, houve prejuízo para a finalização da amostra, conforme planejamento inicial. No entanto, as análises realizadas com número amostral parcial apontaram para resultados interessantes e estão aqui apresentados nesta tese. Como resultado deste conhecimento gerado, é possível fornecer maior consistência científica sobre a função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada grave, sua associação com a capacidade de exercício e reforço na discriminação de fenótipo exacerbador além de proposta de intervenção precoce e acessível focando em aspectos. Esta investigação vai ao encontro das necessidades elencadas pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) que reconhece a importância das doenças cardiovasculares na DPOC e reforça a necessidade de perspectivas integrativas de manejo da doença. Abaixo estão apresentados os produtos e atividades científicas desenvolvidas neste período doutorado:

a. Artigos desenvolvidos e submetidos para revista científica:

Artigo 1 – aceito e publicado na revista *Scientific Reports*: Erika Z. Kabbach; Alessandro D. Heubel; Cassia L. Goulart; Valéria A.P. Di Lorenzo; Shane A. Phillips; Audrey Borghi-Silva; Renata G. Mendes; *Association of Exercise Capacity and Endothelial Function in patients with Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*

Artigo 2 – submetido para apreciação na *Respiration*: Erika Z. Kabbach; Alessandro D. Heubel; Nathany S. Schaufauser; Cassia L. Goulart; Audrey Borghi-Silva; Renata G. Mendes *Optimal Flow-Mediated Vasodilatation cut-off values in differentiating the exacerbator phenotype and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.*

Artigo 3 – a ser submetido: *Cuidado integrativo a saúde vascular na reabilitação precoce de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em exacerbação grave: Implementação de estratégia acessível de treinamento físico com resistência elástica.*

b. Coorientação de alunos

2016-2018 - Projeto de iniciação científica da aluna Jessica Fernanda Barbosa. “Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Exacerbada: Análise da Função Endotelial e da Modulação Autonômica Cardíaca e a Relação Com Variáveis Clínicas e Funcionais”. Bolsista FAPESP de 2016 a 2018.

2018-2019 - Projeto de iniciação científica da aluna Maria Isabella Santos Russo. “Influência Do Controle Glicêmico Na Rigidez Arterial, Função Endotelial E Desempenho Funcional De Idosos Diabéticos”. Bolsista PIBIC de 2018 a 2019.

c. Resumos aceitos em eventos científicos nacionais e internacionais

American Thoracic Society International Conference (2020) - Kabbach, E. Z.; Sentanin, A. C.; Heubel, A. D.; Schaufauser, N. S.; Leonardi, N. T.; Di Lorenzo, V. A. P; Borghi-Silva, A.; Mendes, Renata. The Effect of Short-Term Resistance Training in Patients Hospitalized with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Vascular Reactivity Within 30 Days of Discharge. Am J Respir Crit Care Med 2020. New York: ATS Journals, 2020. v. 201.

41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (2020). Kabbach, E. Z; Heubel, A. D.; Migliato, G. R.; Russo, M. I.; Brandao, G. M. S.; Borghi-Silva, A.; Mendes,

R. G. Associação da função física com a rigidez arterial e medidas centrais da pressão arterial em idosos com diabetes tipo 2. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2020. v. 30. p. 270-270.

40º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (2019) - **Kabbach, E. Z.**; Heubel, A. D.; Sentanin, A. C.; Borghi-Silva, A.; Mendes, R. G. Função Endotelial E Força Muscular Periférica Em Momentos Distintos Do Ciclo Da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. São Paulo, 2019. v. 29. p. 273-273.

American Thoracic Society International Conference, Dallas. (2019) - **Kabbach, E. Z.**; Heubel, A. D.; Tomaz, C. S. R.; Sentanin, A. C.; Borghi-Silva, A.; Mendes, R. G. *Endothelial Function and Functional Capacity at Exacerbation and Early Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients*. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, 2019. v. 2019. p. A2054-A2054.

XII Simpósio de Fisioterapia em Terapia Intensiva e VIII Simpósio de Fisioterapia em Cardiologia do Hospital Israelista Albert Einstein. (2019) - **Kabbach, E. Z.**; Heubel, A. D.; Agnoletto, A.; Sentanin, A. C.; Lorenzo, V. A. P.; Borghi-Silva, A.; Mendes, R. G. Acompanhamento Do Risco Cardiovascular Em Pacientes Com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Em Momento Agudo E Em Sua Recuperação: Foco Na Função Endotelial.

I Encontro De Ensino, Pesquisa E Extensão Em Saúde? HU-UFSCar. (2018). **Erika Z Kabbach**, Camila SR Tomaz, Aline G Agnoletto, Alessandro D Heubel, Audrey Borghi-Silva, Meliza G Roscani, Valéria AP Di-Lorenzo, Renata G Mendes. Índice Multidimensional De Bode E Sua Relação Com A Função Ventricular Esquerda Em Pacientes Com DPOC Em Fase De Exacerbação Da Doença.

39º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (2018) - **Kabbach, E. Z.**; Agnoletto, A.G.; Heubel, A. D.; Barbosa, J. F.; Sentanin, A. C.; Borghi-Silva, A.; Roscani, M. G.; Oliveira Junior, A. D.; Mendes, R. G. Explorando fatores de risco cardiovascular na doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada: Foco na rigidez arterial e modulação autonômica cardíaca e sua relação com a capacidade funcional. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo., 2018. v. 28. p. 322-322.

European Respiratory Society International Congress (2018) - Kabbach, E. Z.; Heubel, A.; Barbosa, J.; Agnoletto, A.; Dias, N.; Borghi-Silva, A.; Roscani, M.; Mendes, R. *Acute exacerbation in COPD and relationship between cardiovascular risk and functional profile.* In: ERS International Congress 2018 abstracts, 2018, Paris. Physiotherapists. Sheffield: European Respiratory Society, 2018. v. 52. p. PA3838.

Internacional Society Of Physical Rehabilitation Medicine (2017) - Kabbach, E. Z.; Agnoletto, A.G.; Barbosa, J. F.; Cabiddu, R.; Monteiro, C. I.; Borghi-Silva, A.; Mendes, R. G. *Are functional parameters associated to cardiac autonomic modulation in exacerbated COPD patients?.* 11th ISPRM World Congress, 2017, Buenos Aires. Annals of ISPRM World Congress, 2017. v. 2017. p. 0545.

d. Organização de Eventos

Comissão Organizadora do “VII Congresso de Pós-Graduação da UFSCar. 2017.

Realizado pela Pós Reitoria de Pós Graduação da Universidade Federal de São Carlos.

e. Indicadores e informações acadêmicas

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4456979306195044>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9975-5766>

f. Descrição geral

O presente estudo buscou caracterizar e discutir a função endotelial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada e sua capacidade discriminativa para o fenótipo exacerbador, a associação com a capacidade funcional como determinante, além de uma proposta de uma intervenção precoce e acessível com foco vascular nesta população durante a hospitalização.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença crônica não transmissível que representa uma importante causa de internações hospitalares, invalidez e mortalidade com sobrecarga dos sistemas de saúde [1,2]. Com uma prevalência mundial de 11,4 %, a DPOC é a terceira principal causa de morte em todo o mundo. Somente em 2017 foi contabilizado cerca de 3,2 milhões de mortes devido a DPOC, e até 2040 estima-se que este número deverá atingir 4,4 milhões de mortes anualmente [3]. No Brasil, a DPOC foi a quarta causa de morte entre 2015 e 2016, totalizando mais de 37 mil mortes por ano [4]. Um estudo recente estimou que a ocorrência de DPOC no país é de 17%, o que supera a estimativa para a população mundial. [5].

A DPOC é uma doença respiratória caracterizada pela presença de obstrução crônica e não totalmente reversível do fluxo aéreo. Esta obstrução do fluxo é frequentemente progressiva e se dá pela resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, principalmente relacionadas ao tabagismo [6]. Porém, atualmente tem sido dada atenção para uma outra causa de DPOC, representada pela inalação das partículas da queima de biomassa. Neste sentido, há informação de que um terço da população mundial, ou seja, cerca de 3 bilhões de pessoas, utilizam combustível sólido derivado de material vegetal ou madeira/carvão para cozinhar, aquecer ou iluminar seus domicílios [7]. Adicionalmente, a poluição do ar é a maior causa ambiental de morte em todo o mundo, adicionada a poluição do ar doméstico, respondem por cerca de 3,5-4 milhões mortes todos os anos [7]. Além disso, em crianças que crescem na poluição do ar doméstico, os efeitos deletérios na função pulmonar são particularmente mais prejudiciais e preocupantes [7]. Portanto, mesmo aqueles que nunca fumaram tabaco ainda podem apresentar DPOC, o que permanece subdiagnosticado de maneira importante [8].

A inalação da fumaça do cigarro ou de outras partículas nocivas resulta em inflamação pulmonar, uma resposta anormal do organismo que pode levar ao desenvolvimento da DPOC. Essa resposta a inflamação crônica pode induzir a destruição do parênquima (resultando em enfisema), e uma desregulação dos mecanismos de defesa e reparo (resultando em pequenas fibroses das vias aéreas). Essas mudanças patológicas levam ao aprisionamento do ar e à progressiva limitação ao fluxo aéreo. Além disso, o estresse oxidativo e o excesso de proteinases no pulmão são responsáveis por modificar ainda mais essa inflamação pulmonar [6]. A inflamação e o estreitamento das vias aéreas periféricas levam à uma diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). A destruição do parênquima devido ao enfisema também contribui para a limitação do fluxo de ar, além de uma à diminuição da difusão dos gases. Existem também evidências para existência de perda de pequenas vias aéreas além do estreitamento das vias aéreas, o que pode contribuir ainda mais para a limitação do fluxo aéreo [9].

Ainda que a DPOC comprometa primeiramente os pulmões, esta doença está relacionada a consequências sistêmicas significativas [10] que podem interferir negativamente na qualidade de vida e capacidade funcional dos indivíduos, como na perda de peso e de massa magra corporal, diminuição de força muscular e do condicionamento físico. Neste cenário, a cessação do tabagismo como estratégia de manejo desta população reduz o risco de morte, e a participação em programas de reabilitação pulmonar juntamente a aderência e terapia medicamentosa melhora os sintomas, capacidade de exercício e qualidade de vida [6].

Outro aspecto importante da DPOC são as exacerbações, compreendendo um evento agudo no curso natural da doença, com mudança na dispneia basal, tosse e/ou expectoração e coloração do escarro, além da variação normal com necessidade de mudança da medicação regular [6]. As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) representam um fator chave no

aumento da morbidade, custos de saúde e mortalidade na DPOC [11] e tem recebido atenção ainda maior nos últimos anos. A maioria destes pacientes apresenta pelo menos uma exacerbação por ano, e uma proporção considerável (17%) apresenta três ou mais episódios por ano [12,13]. A EADPOC é classificada como grave para aqueles pacientes que necessitam de hospitalização, de acordo com a GOLD [6]. Estes eventos, quando mais graves, decorrem em maioria com internações e resultam em impacto negativo ainda maior na qualidade de vida, função pulmonar e capacidade funcional [14-16]. O comprometimento muscular, cognitivo e o declínio funcional têm sido bem evidenciados em pacientes hospitalizados, o que tem sido atribuído também às consequências da internação e não propriamente a causa da admissão hospitalar. Estudos prévios apontam que as comorbidades associadas com a doença respiratória primária podem também se agravar durante o período da internação [17].

A EADPOC constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesta população, com mortalidade de 50% em 3,6 anos, mortalidade de 75% em 7,7 anos e mortalidade de 96% aos 17 anos após hospitalização por exacerbação [18]. É conhecido que os pacientes com DPOC, que exacerbam com mais frequência, apresentam qualidade de vida inferior [19] e mortalidade significativamente maior quando comparado a outros pacientes com DPOC [20], além de risco aumentado para doenças cardiovasculares [21]. Neste aspecto, tem se uma evidência de que a redução de 10% no VEF1 está associada a um aumento de 30% no risco de mortalidade por causas cardiovasculares [22]. Ainda, enfatizando a relação entre a DPOC e as doenças cardiovasculares, estudos prévios apontam que estas doenças compartilham fatores de risco em comum, como o tabagismo, a exposição às partículas provenientes dos poluentes ambientais e inatividade física. Além disso, a inflamação sistêmica crônica e frequentemente exacerbada nestas populações é um importante fator contributivo para o aumento da associação das enfermidades [23].

Previamente, foi demonstrado que nos pacientes com DPOC a maioria das mortes são atribuídas a doença cardiovascular do que por insuficiência respiratória [24,25]. Estes pacientes quando cardiopatas apresentam pior estado de saúde quando hospitalizados e até mesmo quando estáveis, permanecendo mais dias hospitalizados, apresentando mais readmissões e maior mortalidade. Um estudo multicêntrico envolvendo mais de 16.000 pacientes, evidenciou que EADPOC aumenta o risco de desenvolver eventos cardiovasculares (CV) subsequentes (infarto do miocárdio, angina instável e ataque isquêmico transitório), especialmente nos primeiros 30 dias após uma exacerbação. Além disso, naqueles pacientes com EADPOC hospitalizados houve um risco 10 vezes maior de eventos CV [26].

Embora o mecanismo patogênico que relaciona a DPOC às doenças cardiovasculares ainda seja mal compreendido, os estudos têm apoiado essa associação a uma contribuição potencial da disfunção vascular [27]. O endotélio desempenha um papel chave no processo de aterosclerose, desde o primeiro estágio até aos mais avançados. Devido à sua posição anatômica estratégica, o endotélio é altamente responsivo para detectar vários estímulos hemodinâmicos (por exemplo, tensão de cisalhamento, tensão da parede circunferencial) [28], além de regular o tônus vascular, fatores de crescimento, adesão plaquetária e participação na cascata de coagulação de maneira endócrino-parácrina [29]. A disfunção endotelial está intimamente relacionada a inflamação sistêmica que resulta em alterações nas placas ateroscleróticas, levando à vulnerabilidade da placa e, subsequentemente, ao aumento do risco de eventos cardiovasculares [29,30].

Desta forma, a disfunção endotelial pode representar um dos mecanismos pelo qual a DPOC apresenta maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e piores desfechos funcionais. Na DPOC estável há evidência de prejuízo da função endotelial, sendo que o grau de obstrução das vias aéreas e a inflamação sistêmica estão associados à pior

função arterial e conseqüentemente ao maior risco de doença cardiovascular [23,27]. Os episódios de EADPOC prejudicam ainda mais a função endotelial [31,32] e elevam o risco CV para esta população, especialmente nos primeiros 30 dias após um EADPOC [26]. A associação entre as exacerbações da DPOC e os eventos agudos de doenças cardiovasculares é significativo. Especula-se que anormalidades endoteliais ocorram nas exacerbações devido à alta inflamação e desequilíbrio do estresse oxidativo [26]. Esta condição anormal é caracterizada por capacidade reduzida de vasodilatação, e em ambos os estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos, criando condições favoráveis para ativação de plaquetas, leucócitos e citocinas que levam a danos na parede endotelial [33,34], o que pode favorecer eventos CV. Conseqüentemente, a avaliação da função vascular representa um importante sinalizador da saúde cardiovascular na investigação da fisiopatologia da DPOC, e pode ser útil para aqueles pacientes exacerbados na identificação de processos da doença e respostas às intervenções preventivas, bem como para reduzir os eventos adversos tardios da doença.

Para a avaliação da função endotelial alguns métodos têm sido aplicados, sendo a dilatação fluxo-mediada (DMF) um método não-invasivo padrão ouro que se baseia na alteração do diâmetro da artéria braquial frente ao aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*) induzido por hiperemia reativa e liberação de óxido nítrico (NO). A resposta prejudicada desta função é verificada por resposta de alteração no lúmen vascular em proporção reduzida ao esperado [35].

Com relação a capacidade física, sabe-se que em condições basais da doença existe uma redução da força muscular periférica devido diminuição das fibras de contração lenta levando à redução da área de secção transversa do músculo e conseqüente atrofia muscular. No entanto, esta atrofia ocorre em maior magnitude nos músculos dos membros inferiores (MMII) em comparação com os músculos dos membros superiores, o que pode estar relacionado com a preservação das atividades de vida diária com uso dos membros

superiores nos pacientes com DPOC [36]. Durante a exacerbação ocorre uma redução ainda maior da força muscular de MMII devido uma combinação de diversos fatores, tais como o tratamento com esteroides, alterações metabólicas, nutricionais e inflamatórias, liberando mediadores inflamatórios associados ao estresse oxidativo, induzindo a perda muscular. Dentre alguns destes fatores contribuintes para a perda de força muscular está à inatividade física, especialmente relacionada ao repouso no leito, o que sabidamente contribui ainda mais para a atrofia muscular. Um estudo prévio já demonstrou que houve redução de 5% da força muscular do quadríceps no 5º dia de hospitalização nestes pacientes [37]. Adicionalmente, há uma atribuição deste prejuízo à disfunção endotelial devido a desregulação entre o balanço de proteínas musculares e perfusão muscular inadequada, sendo este um possível mecanismo fisiopatológico de associação da redução da capacidade de exercício, perda de massa muscular e doença CV em EADPOC [38,39]

Neste sentido, o conhecimento de uma possível associação entre a capacidade de exercício e a disfunção endotelial em pacientes hospitalizados por EADPOC pode ser de grande valia, uma vez que pode vir ajudar em estratégias de reabilitação e manejo do paciente neste momento crítico. Com base neste racional, o primeiro estudo desta tese foi elaborado e intitulado “Associação de capacidade de exercício e função endotelial em pacientes com exacerbações graves da doença pulmonar obstrutiva crônica”, com objetivo de investigar a associação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, como uma medida de capacidade funcional, e a dilatação mediada pelo fluxo, como uma avaliação vascular endotelial, em pacientes hospitalizados com EADPOC.

Como citado acima, embora as exacerbações sejam geralmente consideradas mais frequentes com o aumento da gravidade da DPOC, o preditor mais confiável de exacerbações em um paciente ainda é a própria história progressiva de exacerbações [40]. Portanto, há um fenótipo de susceptibilidade à maior frequência de exacerbação que é independente da

gravidade da doença [41]. Uma possível hipótese que relaciona a frequência de exacerbações e disfunção endotelial em pacientes com DPOC já foi levantada, o que poderia explicar parte deste fenótipo exacerbador [42]. Há racional lógico para que o exacerbador frequente da DPOC tenha uma doença vascular progressiva e generalizada, sendo que a disfunção endotelial seria um estado permanente, que varia de forma ligeira ao longo do tempo, porém sem atingir uma função endotelial normal. Isso ocorreria devido ao grande número de episódios agudos recorrentes que levaria ao agravamento frequente da hipóxia e do estresse oxidativo e conseqüente disfunção endotelial mais grave, impedindo que ela normalize aos valores basais entre os episódios de exacerbação [42]. Além disso, essa disfunção endotelial permanente nos exacerbadores frequentes, com seus mecanismos pró-inflamatórios, vasoconstritores e pró-trombóticos, poderia induzir novas exacerbações da DPOC, a progressão das alterações pulmonares e o desenvolvimento de aterosclerose sistêmica como a principal manifestação extrapulmonar nesses pacientes [42]. No entanto, a capacidade da função endotelial de diferenciar os fenótipos da DPOC em relação a exacerbadores frequentes ainda não foi verificada de forma consistente. Alguns valores de corte da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) já foram capazes de distinguir indivíduos saudáveis daqueles com fatores de risco ou doenças cardiovasculares, além de outras doenças [43-45].

Com isso, surgiu a ideia para o segundo artigo desta tese: utilizar a função endotelial, pela DMF, uma medida não invasiva, com valor prognóstico CV reconhecido e de fácil realização no ambiente hospitalar, para diferenciar fenótipos de DPOC em um momento vulnerável da doença, representado pelos eventos agudos das exacerbações. Com isso o objetivo do estudo foi definir se haveria um melhor ponto de corte da função endotelial (DMF) capaz de discriminar o fenótipo exacerbador o que poderia contribuir para a

complementação de conhecimento especializado e integrativo desta doença altamente heterogênea, com alto risco de eventos vasculares após exacerbações.

Complementarmente, frente ao exposto impacto dos eventos de exacerbação, comprometimentos sistêmicos, a multicomorbidade da doença (geralmente com distúrbios cardíacos e funcionais) e a extrema necessidade de ampliação de programas de reabilitação viáveis e de baixo custo nas doenças crônicas, é imperativa a implementação de intervenções a fim de minimizar estas consequências e agravamento desse quadro na vida dos pacientes com DPOC. Neste contexto, a intervenção não farmacológica representada pela Reabilitação Pulmonar (RP), tem demonstrado melhora efetiva dos sintomas da DPOC exacerbada, como dispnéia, melhora da qualidade de vida e tolerância ao exercício [46], além de contribuir para a redução das taxas de mortalidade desses pacientes [47].

Com relação à RP precoce, ou seja, realizada dentro de 24 a 48 horas após a exacerbação [48] e composta por treinamento físico (TF) sabe-se que esta é viável e eficaz, porém as amostras estudadas até o presente foram pequenas para se confirmar os benefícios dessa intervenção em desfechos específicos [49,50], além da inexistência de um consenso sobre o melhor protocolo de RP a ser utilizado neste período precoce. No estudo de Knaut, foi realizado um protocolo de exercício aeróbico em esteira ergométrica por 15 minutos após 72 horas da hospitalização, sendo que os autores concluíram que esse protocolo de exercício foi seguro para esta população, porém o estudo teve como foco de investigação a resposta dos sinais vitais frente do exercício físico com amostra relativamente pequena [50].

Outro estudo observou melhora da capacidade funcional, dispnéia nas AVD e da qualidade de vida em pacientes hospitalizados por EADPOC e submetidos a um programa de RP precoce que consistiu em caminhada supervisionada, exercícios de força para MMSS e MMII e exercícios respiratórios e relaxamento [49]. Em outro estudo, os pacientes

apresentaram melhora da capacidade funcional, da dispneia e da qualidade de vida após a intervenção de RP precoce, composta por exercícios aeróbicos e de força muscular, treinamento muscular inspiratório, higiene brônquica, orientações educacionais, cessação de tabagismo e orientação nutricional [51].

Dentro desse contexto, destaca-se o treino de resistência utilizando-se faixas elásticas, que possibilita a realização de diversos exercícios envolvendo diferentes grupamentos musculares com intensidade de resistência graduada de acordo com as cores [52,53], sendo portáteis, de fácil manutenção, com baixo custo, representando uma estratégia viável para o ambiente restrito de um hospital. Este treino de resistência com faixas elásticas foi previamente aplicado 3 vezes na semana em pacientes com DPOC em fase estável por 12 semanas [54], com desfechos positivos de melhora na capacidade de exercício, bem como melhora na força muscular. Outro estudo com pacientes após a hospitalização, recebeu duas vezes na semana um treinamento resistido com faixas elásticas por 6 semanas, e observaram-se benefícios importantes na capacidade funcional, qualidade de vida, dispneia e força de extensão do joelho nos pacientes que realizaram o TF comparado ao grupo sem o treinamento supervisionado [55].

Com atenção aos aspectos vasculares, a função endotelial está positivamente associada à atividade física e é melhorada pelo treinamento físico em idosos sedentários e pacientes cardíacos [56]. Em relação a DPOC, Araújo et al (2020) avaliaram o efeito de uma RP de longa duração composta de exercícios resistidos e de endurance em pacientes com DPOC estáveis, e demonstraram que o TF proposta não resultou em melhora da função ou rigidez arterial avaliada pela tonometria arterial periférica (PAT) e níveis de nitrito plasmático após 24 e 48 sessões [57]. Porém, quando avaliada uma única sessão de exercícios, o mesmo estudo evidenciou uma redução dos níveis de nitrito plasmático, tendo sido esta alteração relacionada ao índice de hiperemia reativa em pacientes com função

endotelial preservada. Apesar do estudo ter avaliado a função endotelial após o TF, os autores não utilizaram a medida padrão ouro da função endotelial, que é a DMF [58]. Por conseguinte, as evidências sugerem que a maioria dos treinamentos de exercício físico resultam em aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (ON) e reduz estresse oxidativo por meio da regulação positiva de vasodilatadores endógenos e aumento da capacidade antioxidante em pequenos e grandes vasos sanguíneos [59]. No entanto, estes estudos compreendem desenhos de maior seguimento e realizados em fase de estabilidade clínica e menor vulnerabilidade vascular.

O TF é associado com significantes adaptações fisiológicas envolvendo a musculatura esquelética, cardíaca, o volume sanguíneo circulatório e uma variedade de modificações metabólicas. Estudos mostraram que o exercício leva também a um aumento expressivo de enzimas ON sintase, pelo constante estímulo de aumento de fluxo sanguíneo e consequente estresse de cisalhamento durante as sessões de exercício, levando a liberação e maior biodisponibilidade de ON [60]. Ainda, o exercício induz a liberação de superóxido-desmutase extracelular, que pode contribuir também para melhorar a quantidade de ON. Sabe-se também que o ON não produz somente a vasodilatação, como também inibe a agregação plaquetária e possui propriedades antioxidantes, antiproliferativas e antiapoptóticas. Esses efeitos do TF sugerem uma redução do risco cardiovascular [61].

Diante de todo o exposto, é importante enfatizar que embora haja conhecimento da associação entre DPOC e as doenças cardiovasculares, ainda há pouco conhecimento disponível na literatura sobre os efeitos da aplicação de programas de TF com foco vascular na DPOC, e ainda mais especificamente no cenário de maior vulnerabilidade vascular, representado pela exacerbação grave em que o doente é hospitalizado. Com isso foi elaborada a proposta do terceiro estudo, com objetivo de investigar o efeito do TF precoce com resistência com faixas elásticas na função endotelial em pacientes com DPOC

exacerbada. É importante ainda enfatizar que esta última proposta agrega um importante aspecto emergencial que atende às chamadas mundiais de órgãos da saúde. A Iniciativa Global da DPOC a OMS [62,63] preconizam o rastreio de casos e otimização do tratamento da DPOC como uma das maneiras mais eficazes para reduzir a mortalidade. Dessa forma, o conhecimento sobre os benefícios de um TF implementado precocemente na fase de exacerbação da doença seria agregador ao campo científico e clínico. Ainda alinhada as áreas emergenciais, a investigação de uma estratégia de treinamento de baixo custo, viável a implementação em cenários com poucos recursos e atrelada ao foco na comorbidade cardiovascular, reforça a chamada da ONU “Reabilitação 2030”, uma vez que resulta em avanço de conhecimento e disponibilização de estratégia reabilitadora de fácil implementação, principalmente em países de baixa e média renda, com olhar mais integrativo na DPOC, o que também é preconizado pela GOLD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 148 p.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–504.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736-88. 2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389: 1931- 40.2.
4. TabNet Win32 3.0. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Estados [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nipr.def>
5. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(11):4547-4557, 2020
6. Singh, D. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 53, (2019).
7. Gordon SB, et al. Respiratory risks from household air pollution in low- and middle-income countries. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2: 823–860.
8. Celli BR and Wedizcha JA. Update on Clinical Aspects of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381:1257-66. DOI: 10.1056/NEJMra1900500.
9. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*; 365(17)1567-75.
10. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Bras Pneumol.* 2004; 30 supl 1: S1-S56.
11. World Health Organization. Programmes and projects: Chronic Respiratory Diseases: Burden of COPD Web page. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
12. Melo MN, Ernst P, Suissa S. Rates and patterns of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can Respir J.* 2004;11(8):559–564.
13. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3 (3): 251-256.

14. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847 e 52.
15. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418e22.
16. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res.* 2006; 16 (7):109.
17. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz, MB, Barreiro B, Diez-Manglano J, Murio C, Heredia JL. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation:The CODEX Index. *Chest.* 2014; 145(5):972-980.
18. S. Suissa, S. Dell’Aniello, and P. Ernst. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67(11):957–963.
19. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-22.
20. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31.
21. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 88:1091–9.
22. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996; 313:711-715.
23. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology.* 2008; 59(3):357-64.
24. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(12):1182-8.
25. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest.* 2012; 141:851–857.

26. Kunisaki, K. M. *et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198, 51–57.
27. Clarenbach, C. F. *et al.* Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013;42:1194–1204.
28. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev* 2017; 97:495–528.
29. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H. C. & Feletou, M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009; 196:193–222.
30. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
31. Ozben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Celikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010; 38(1):1-7.
32. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, Crookshank A, Gaughan JP, Kashem MA, Bove & Gerard AA, Criner J. Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Impairs Flow and Nitroglycerin-Mediated Peripheral Vascular Dilation, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011; 8(2): 60-65.
33. Ras, R. T., Streppel, M. T., Draijer, R. & Zock, P. L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 168, 344–351 (2013).
34. Pinto-Plata, V. M. *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest.* 2007; 131, 37–43.
35. Anderson, T. J. & Phillips, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015; 57, 497–509.
36. Lemos FA, Lupion RO, Vaz MA, Knorst MM, Dias AS. Lower limb musculoskeletal biomechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ASSOBRAFIR.* 2013 Abr;4(1):43-57.
37. Ramirez GG and Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol* 114: 1291–1299, 2013.
38. Chin, S. O. *et al.* Sarcopenia Is Independently Associated with Cardiovascular Disease in Older Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One* 2013; 8, 1–6.
39. de Matthaëis, A. *et al.* Effects of hypercapnia on peripheral elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Interv. Aging* 2014; 9, 871–878.
40. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61:164-8.

41. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128–38 3.
42. A. Vukic Dugac et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical Hypotheses* 84 (2015) 155–158.
43. Shechter, Michael et al. Usefulness of Brachial Artery Flow-Mediated Dilation to Predict Long-Term Cardiovascular Events in Subjects Without Heart Disease. *American Journal of Cardiology*. 2014; doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.
44. Maruhashi et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated vasodilation for Normal Endothelial Function and nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013915.
45. Bonjorno Junior JC, Caruso FR, Mendes RG, da Silva TR, Biazon TMPdC, Rangel F, et al. (2019) Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS ONE* 14(3): e0213239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213239>
46. Clini E, Venturelli E, Crisafulli E. Rehabilitation in COPD patients admitted for exacerbation. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79(2):116–120
47. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, Gosker HR, Schols AM, Moxham J, Polkey MI, Wouters EF. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-8.
48. Pitta F, Toosters T, Probst VS, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*, 2006; 129(3):536-44.
49. He M, Sue Y, Wang LM, et al. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*. 2015; 21:806-12.
50. Knaut C, Mesquita CB, Caram LMO, Ferrari R, Dourado VZ, Godoy I, Tanni SE. Assessment of Aerobic Exercise Adverse Effects during COPD Exacerbation Hospitalization. *Canadian Respiratory Journal*, 2017.
51. Greulich T, Koczulla AR, Nell C, Kehr K, et al. Effect of a Three-Week Inpatient Rehabilitation Program on 544 Consecutive Patients with Very Severe COPD: A Retrospective Analysis. *Respiration*, 2015.
52. Martins WR, Carvalho RS, Silva MS, Blasczyk JC, Araújo JA, Do Carmo J, Rodacki AL, De Oliveira RJ. Mechanical evaluation of elastic tubes used in physical therapy. *Physiother Theory Pract*. 2014; 30(3):218-22.

53. Alison JA, Mckeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal exercise equipment effective? *J Thorac Dis.* 2014; 6(11):1606-14.
54. Silva BSA, Ramos D, Camillo CA, et al. Resistance Training With Elastic Tubing Improves Muscle Strength, Exercise Capacity, and Post-Exercise Creatine Kinase Clearance in Subjects With COPD. *Respiratory Care.* 2019; 64: 7, 835
55. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med*, v. 99, n. 10, p. 1297-302, 2005.
56. Early KS, Stewart A, Johannsen N, et al. The effects of exercise training on brachial artery flow-mediated dilation: a meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37: 77–89.
57. Pereira de Araujo, CL, Pereira Reinaldo, G, Foscarini, BG, Ferreira Schneider, B, Moraes Menezes, VJ, Dal Lago, P. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int.* 2020; 25:e1820.
58. Deanfield, J. E., Halcox, J. P., & Rabelink, T. J. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115, 1285–1295.
59. Shane A. Phillips, Abeer M. Mahmoud, Michael D. Brown, Jacob M. Haus. Exercise Interventions and Peripheral Arterial Function: Implications for Cardio-Metabolic Disease, *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2015; 57(5):521-534.
60. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003; 108 (5): 530-5
61. Green DJ, O’Driscoll G, Joyner MJ Cable NT. Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol.* 2008; 105 (2): 766-768
62. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the 1. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900914. Doi:10.1183/13993003.00914-2019.
63. Rehabilitation 2030: A Call for Action. 2017; Executive Boardroom, WHO Headquarters. Meeting Report.

ESTUDO I

Associação De Capacidade De Exercício E Função Endotelial Em Pacientes Com Exacerbações Graves Da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Erika Zavaglia Kabbach¹; Alessandro Domingues Heubel¹; Cassia da Luz Goulart¹; Valéria Amorim Pires Di Lorenzo¹; Shane A. Phillips²; Audrey Borghi-Silva¹; Renata Gonçalves Mendes¹

¹**Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.**

²**Departamento de Fisioterapia, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago.**

Submetido e aceito na revista *Scientific Reports* (fator de impacto 3,993)

RESUMO: As exacerbações agudas graves da doença pulmonar obstrutiva crônica (EADPOC) estão associadas a piores desfechos de saúde, que incluem o risco elevado para eventos cardiovasculares (CV) e intolerância ao exercício físico. A disfunção endotelial contribui para um desequilíbrio da homeostase vascular e, conseqüentemente, para eventos CV e pior capacidade de exercício. Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a capacidade de exercício e a função endotelial em pacientes com EADPOC grave.

MÉTODOS: Neste estudo clínico observacional, foram incluídos quarenta e cinco pacientes com diagnóstico de EADPOC internados no Hospital Universitário de São Carlos de 2017 a 2019. A função endotelial foi avaliada pela ultrassonografia da artéria braquial (*M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA*), pela técnica da Dilatação Mediada por Fluxo (DMF) em valores absolutos (mm) e percentuais (%). A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) foi utilizada para caracterizar a capacidade de exercício. Foram utilizadas a análise de correlação de Pearson e o modelo de regressão linear sendo estabelecido um nível de significância de 5%.

RESULTADOS: As análises demonstraram correlação significativa e positiva entre a capacidade de exercício e a função endotelial. O coeficiente de correlação de Pearson encontrado entre a DTC6 e a DMF em mm e % foram de 0,36 ($p = 0,02$) e 0,40 ($p = 0,01$), respectivamente. O modelo de regressão linear revelou correlação entre DTC6 e DMF (%) ($p = 0,007$), respondendo por 15% da variância (R^2 ajustado). $DMF (\%) = 2,11 + (0,0081 * 6MWD)$.

CONCLUSÃO: A capacidade de exercício está associada à função endotelial em pacientes com EADPOC grave. A maior distância percorrida reflete em maior DMF. Mais estudos são recomendados para fornecer evidências da eficácia da reabilitação na capacidade de exercício e na função endotelial nesses pacientes bem como estabelecer seu valor prognóstico.

Palavras-Chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Exacerbação; Função Endotelial; Capacidade de Exercício

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é a terceira causa de morte em todo o mundo, afetando pessoas em países de baixa, média e alta renda^{1,2}. Muitos destes pacientes apresentam exacerbações agudas (EADPOC) no curso natural da doença, que são caracterizadas por piora aguda dos sintomas respiratórios, sendo necessária terapia medicamentosa adicional^{3,4}. Exacerbações agudas também afetam negativamente o estado geral de saúde dos pacientes⁵, a capacidade de exercício⁶, a função pulmonar⁷ com um impacto ainda maior e prolongado nestes desfechos.

Eventos agudos graves que requerem hospitalização têm ainda maior impacto na capacidade de exercício e no estado funcional, sendo estes marcadores conhecidos de risco futuro⁸. Curiosamente, um estudo multicêntrico envolvendo mais de 16.000 pacientes verificou que EADPOC contribui também para um risco aumentado de eventos cardiovasculares (CV) subsequentes (infarto do miocárdio, angina instável e ataque isquêmico transitório), sendo o risco 10 vezes maior de eventos CV naqueles EADPOC graves que são hospitalizados⁹.

A literatura recente traz a EADPOC como um gatilho para o desenvolvimento de eventos CV^{10,11,12}. A inflamação local e sistêmica mais ativa, com níveis aumentados de fibrinogênio e interleucina-6 e maior hipoxemia resultam em ambiente pró-trombótico, levando a pressões arteriais mais altas, rigidez arterial e disfunção endotelial que podem predispor a eventos CV durante EADPOC^{11,12}. A fim de reduzir a carga da DPOC e dada a aceitação da importância prognóstica CV na EADPOC¹⁰, uma investigação mais abrangente e com abordagem integrada são essenciais para o melhor manejo dessa população de alto risco.

Como mencionado, o endotélio disfuncional é uma característica marcante e bem estabelecida da doença CV^{13,14}. O aumento das espécies reativas de oxigênio e inflamação,

a diminuição da produção de óxido nítrico (ON) e a biodisponibilidade são os principais mecanismos subjacentes à fisiopatologia da disfunção endotelial¹³. O endotélio vascular insalubre está relacionado à inflamação sistêmica e aterosclerose, resultando em maior risco cardiovascular na DPOC¹⁵ (Figura 1). A disfunção endotelial tem sido amplamente observada em pacientes com DPOC estável e exacerbados¹⁶⁻¹⁹.

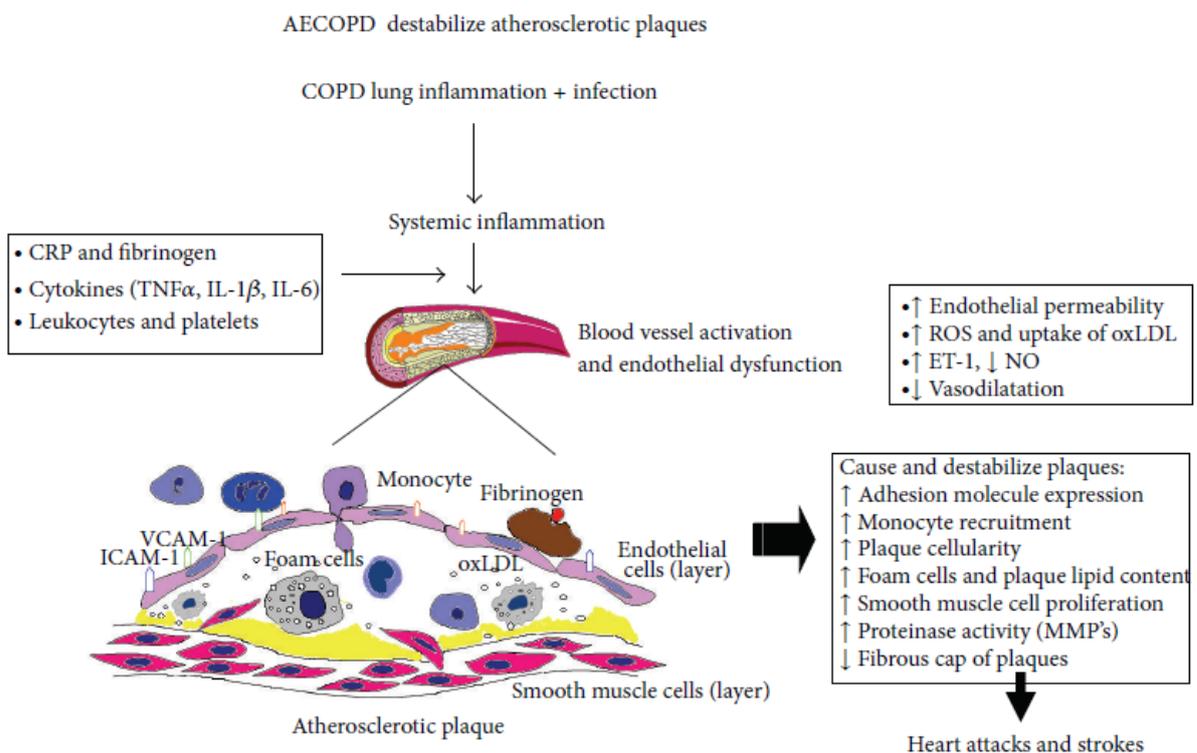


Figura 1. EADPOC e a disfunção endotelial

Notas: EADPOC é associada com um prejuízo agudo, que se inicia com uma inflamação pulmonar local que se estende para vias de inflamação sistêmica, causando um prejuízo endotelial e disfunção vascular, um meio pró-trombótico, levando a uma instabilidade de placas ateroscleróticas, o que pode predispor eventos coronários e cerebrovasculares subjacentes. Fonte: Laratta CR and van Eeden S; 2014.

Além disso, a disfunção endotelial pode contribuir para a desregulação do equilíbrio de proteínas musculares e perfusão muscular inadequada, o que pode estar relacionado a um mecanismo fisiopatológico que liga a redução da capacidade de exercício, fraqueza muscular

e doença CV em EADPOC^{20,21}. O fluxo sanguíneo ideal para os músculos periféricos depende de um endotélio funcional e é portanto crucial para a perfusão normal do músculo ativo durante as atividades²². Inegavelmente, os aumentos induzidos pelo exercício no fluxo sanguíneo e no estresse de cisalhamento são estímulos fisiológicos para aumentar a produção e a atividade de ON, que tem um papel fundamental na ação do endotélio saudável²³.

Em pacientes com DPOC estável, a capacidade de exercício avaliada pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi independentemente relacionada à disfunção endotelial²⁴. Nesse sentido, a manutenção da capacidade funcional pode desempenhar um papel na preservação da função endotelial nestes pacientes estáveis²⁴. Embora a exacerbação aguda grave da DPOC tenha um aumento subsequente no risco CV e em piores desfechos funcionais²⁴, a relação entre a função endotelial e a capacidade de exercício ainda não foi investigada.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a capacidade de exercício e a função endotelial em pacientes com EADPOC grave. Nossa hipótese é de que a capacidade de exercício é positivamente associada com a função endotelial em pacientes com EADPOC. Este estudo pode fornecer um conhecimento valioso para estudos clínicos futuros com enfoque no efeito de estratégias de reabilitação para aumentar a capacidade de exercício na função endotelial e diminuição do risco CV durante EADPOC.

MÉTODOS

Aspectos Éticos

Todos os métodos foram realizados de acordo com as diretrizes e regulamentações (Declaração de Helsinki). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE: 46431415.0.0000.5504) e pelos coordenadores do Hospital Universitário de São Carlos. Todos os pacientes e/ou responsáveis foram

informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos experimentais e a confidencialidade dos dados pessoais e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Sujeitos

Quarenta e cinco pacientes com diagnóstico de EADPOC grave e internados no Hospital Universitário de 2017 a 2019 foram incluídos neste estudo clínico observacional. Trinta dias após a alta hospitalar (uma condição mais estável da DPOC), todos os pacientes foram atendidos no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar para a realização da espirometria, para a confirmação da DPOC e estratificação da doença. O diagnóstico de DPOC foi confirmado com a espirometria pós broncodilatador - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito), em estágios II, III ou I (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito), em estágios II, III ou IV²⁵. A EADPOC foi definida clinicamente como um evento com piora aguda dos sintomas respiratórios, com necessidade de terapia medicamentosa adicional²⁶ e classificada como grave para aqueles pacientes que necessitam de hospitalização, de acordo com o GOLD²⁵.

As avaliações ocorreram durante a EADPOC nas primeiras 24 horas até 48 horas do início da administração da terapia padrão para EADPOC (agonista beta-2, anticolinérgicos, corticosteróides orais, broncodilatadores de ação curta, oxigenoterapia e tratamento antibiótico)²⁵ no hospital Universitário de São Carlos e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos após 30 dias.

Os critérios de exclusão foram: presença de doença vascular periférica, condições neurológicas que impossibilitassem a participação no protocolo requerido, outras doenças

respiratórias concomitantes, pacientes em ventilação mecânica, instabilidade hemodinâmica, presença de angina instável ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses e pacientes que tinham mais de 80 anos.

Protocolo

1) Durante a hospitalização: foram realizados a caracterização clínica, a função endotelial, a Distância Percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DPT6), a Escala de dispneia modificada do Medical Research Council (mMRC) e Teste de Avaliação em DPOC (CAT). A gasometria arterial e a concentração sérica da proteína C reativa (PCR) foram mensuradas em repouso com ar ambiente ou cateter de O₂ quando o paciente fazia uso no momento da avaliação.

2) Após 30 dias da alta hospitalar: foi realizado o teste de função pulmonar (espirometria) de acordo com as Diretrizes da Sociedade Americana Torácica/Sociedade Européia Respiratória²⁷.

Função Endotelial

Foi realizada a avaliação não invasiva ultrassonográfica da artéria braquial (M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA) para observar a vasodilatação mediada por fluxo (DMF) baseada na resposta da reatividade vasomotora endotélio-dependente de acordo com o descrito anteriormente^{28,29}. Foram realizadas imagens em repouso supino para visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior para medir o diâmetro arterial e a velocidade do fluxo central (Doppler pulsado) com um probe de alta frequência (10 MHz) próximo a fossa antecubital no braço direito. Em seguida, a hiperemia reativa (HR) foi induzida pela inflação a 200 mmHg por 5 minutos do manguito de pressão arterial posicionado no antebraço. Para avaliar a vasodilatação mediada por fluxo, o pico e a média da velocidade do fluxo sanguíneo foram mensurados nos primeiros 10s após a liberação do manguito, e a

imagem da artéria braquial foi continuamente gravada (a uma taxa de 7,5 imagens/s) para o registro do diâmetro durante 3 minutos após a liberação do manguito²⁹ (Figura 2).

As imagens foram gravadas digitalmente e posteriormente analisadas usando o software: Braquial Imager (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA). Os valores de FMD em percentual e absolutos foram calculados usando os maiores valores médios obtidos em cada momento após a liberação da oclusão no antebraço em comparação com a média do diâmetro da artéria braquial antes da oclusão. $DMF \% = [(diâmetro\ basal - diâmetro\ pós-oclusão) / diâmetro\ basal \times 100]$; $DMF\ mm = (diâmetro\ pós-oclusão - diâmetro\ basal)^{28,29}$. Para realizar uma estimativa do *shear stress* (*Shear Rate - SR*), foi realizado o seguinte cálculo: $SR = 8 \times velocidade\ média\ do\ sangue\ (cm/s-1) / diâmetro\ do\ vaso\ (mm)^{28}$. A DMF normalizada pelo *shear-rate* foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $DMF\ (\%) / SR\ (s)^{30}$.

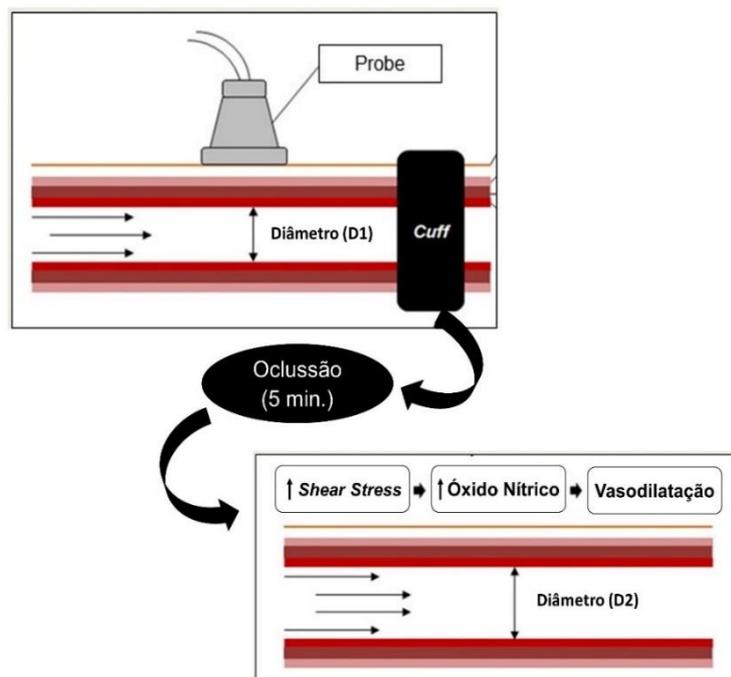


Figura 2. Ilustração da medida da Dilatação Mediada pelo Fluxo da artéria braquial.

Notas: O diâmetro basal (D1) foi gravado entre a íntima proximal e distal da artéria braquial antes da HR. O Cuff foi inflado a 200 mmHg durante 5 min. Imediatamente após a isquemia da artéria braquial, o diâmetro pós HR (D2) foi gravado. A desinflação do cuff causa um aumento do fluxo sanguíneo local, que promove um aumento do *shear stress*, maior

liberação de óxido nítrico e conseqüentemente, a vasodilatação da artéria. A DMF foi expressa pelos maiores valores médios obtidos em cada momento após a liberação da oclusão no antebraço em comparação com a média do diâmetro da artéria braquial antes da oclusão. $DMF \% = [(diâmetro\ basal - diâmetro\ pós-oclusão) / diâmetro\ basal \times 100]$; $DMF\ mm = (diâmetro\ pós-oclusão - diâmetro\ basal)$.

Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)

Para a avaliação da capacidade de exercício, foi realizado o TC6 de acordo com as normas da ATS/ERS [31]. Os pacientes foram orientados e incentivados a caminhar a maior distância possível em um corredor plano com 30 metros de comprimento por 6 minutos. Foram monitorizados a FC por meio de um cardiofrequencímetro Polar® (Polar S810i, Kempele, Oulu, Finlândia), SpO₂ pelo oxímetro de pulso Nonin®, e a sensação de dispnéia e fadiga de MMII pela escala de Borg modificada CR10, no repouso, durante o teste (segundo e quarto minuto), imediatamente após o teste e no período de recuperação. A pressão arterial foi mensurada no início e no final do teste com um esfigmomanômetro (Welch Allyn1, Skaneateles Falls, New York, USA) e um estetoscópio (Littmann, Saint Paul, Minnesota, USA). Os pacientes com hipoxemia ou que apresentavam uma oximetria de pulso < 85% durante o teste foram suplementados com oxigênio [31]. Um fisioterapeuta acompanhou o teste posicionado atrás do paciente transportando o carrinho portátil com o cilindro de oxigênio (figura 3). A distância percorrida em metros (DPTC6) foi utilizada para as análises. Os valores preditos foram calculados de acordo com a referência para a população brasileira: $DPTC6 = 890,46 - (6,11 \times idade) + (0,0345 \times idade^2) + (48,87 \times sexo) - (4,87 \times IMC)$ [32].



Figura 3. Teste de caminhada conduzido no corredor do hospital. Fonte: Acervo próprio.

Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Os dados clínicos e de função endotelial, as variáveis contínuas, foram expressas em média (\pm desvio padrão); as variáveis categóricas foram quantificadas em números e porcentagens comparadas aos dados da população total. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para testar a associação entre a DPTC6 e os parâmetros de DMF. A magnitude das correlações foi determinada considerando as classificações do valor de r seguintes: baixa (0–0.25), moderada (>0.25–0.50), forte (>0.50–0.75), e muito forte (>0.75). O modelo de regressão linear foi gerado para determinar a associação entre a capacidade de exercício (DPTC6), como a variável independente na variável dependente de função vascular (DMF%). Todos os pressupostos (independência dos valores, linearidade das medias, normalidade dos dados e homocedasticidade nos valores da variância) foram verificados no modelo de regressão linear. A análise estatística foi realizada com o SigmaPlot

Versão Version 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA) e o nível de significância aceito foi de $p \leq 0.05$. O tamanho da amostra ($n=45$) foi previamente calculado, utilizando o G*Power 3.1, para prever a capacidade de exercício pela DMF (%), considerando um poder estatístico de 80%, e assumindo um tamanho de efeito médio de 0,2, com um valor de alfa de 0,05.

RESULTADOS

Inicialmente, cento e vinte e seis pacientes foram recrutados para este estudo, sendo que quarenta e cinco (68.2 ± 8.0 anos) pacientes completaram o estudo e foram incluídos na análise (Figura 4).

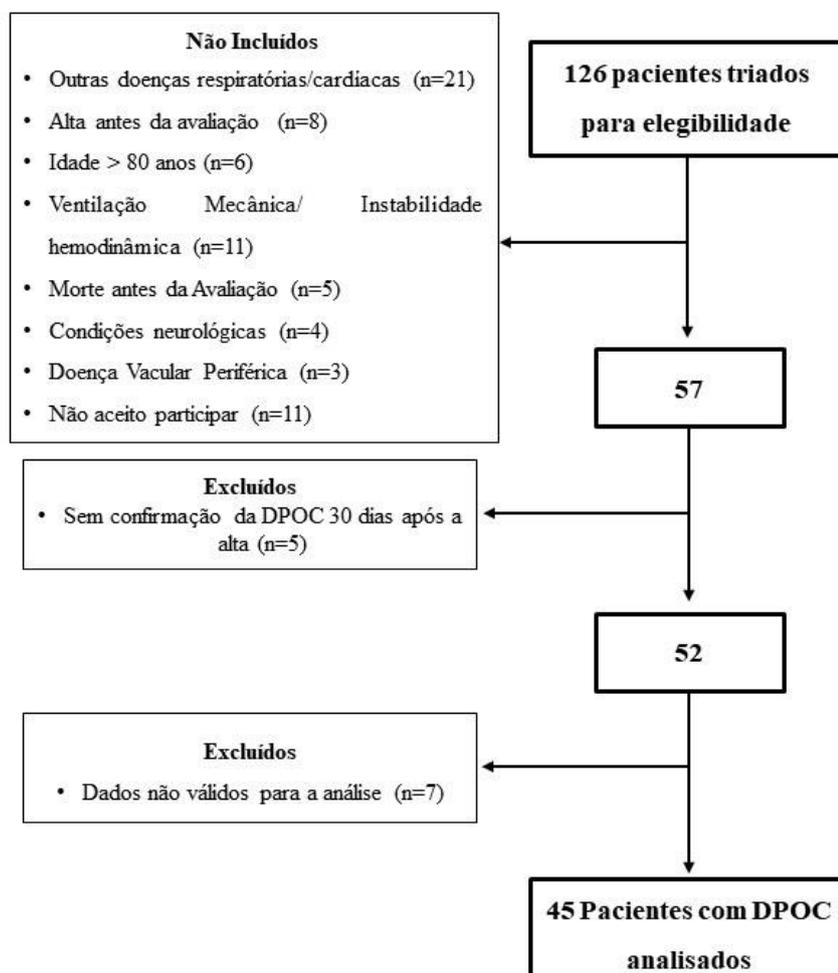


Figura 4. Fluxograma do estudo.

Notas: DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Os parâmetros clínicos e fisiológicos, a função pulmonar, as principais comorbidades e os medicamentos em uso dos pacientes estão demonstrados na tabela 1. Foi observado um balanço entre os gêneros na amostra, além de observada classificação GOLD entre os estágios II a IV e uma capacidade de exercício reduzida em relação ao predito (DPTC6, % predito).

Tabela 1. Características basais dos pacientes.

<i>Parâmetros Clínicos e Fisiológicos</i>	<i>n=45</i>
Idade, anos	68,2 ± 8,0
Gênero Masculino, n (%)	23 (51)
IMC, kg/m ²	24,7 ± 5,5
Exacerbações, n/ por ano	1,9 ± 1,3
Tabagismo, nunca/ex/atual	1(3%)/29(64%)/15(33%)
Anos-Maço	60,0 ± 51,5
FC, bpm	85,8 ± 18,9
FR, rpm	21,7 ± 3,4
PAS, mmHg	125,6 ± 19,6
PAD, mmHg	76,2 ± 10,6
SpO ₂ , %	92,4 ± 3,3
PaO ₂ , mmHg	70,5 ± 24,7
PaCO ₂ , mmHg	44,7 ± 11,6
PCR, mg/dl	6,1 ± 6,0
O ₂ , suplementar, n (%)	35 (78)
mMrC	3 (2-3)
CAT	23,7 ± 8,7
DPTC6, metros	230,5 ± 107,5
DPTC6, predito (%)	38,7±18,2
<i>Principais Comorbidades, n (%)</i>	
Hipertensão Arterial Sistêmica	24 (53)
Diabetes Tipo 2	8 (18)

AVC	5 (11)
Infarto do Miocárdio Prévio	6 (13)
<i>Função Pulmonar</i>	
Capacidade Vital Forçada, % predicted	71,9 ± 18,8
VEF ₁ /Capacidade Vital Forçada	0,56 ± 0,19
VEF ₁ , % predito	48,5 ± 16,2
Estágio GOLD DPOC II, n (%)	13 (29)
Estágio GOLD DPOC III, n (%)	25 (55)
Estágio GOLD DPOC IV, n (%)	7 (16)
<i>Medicações, n (%)</i>	
Terapia Antibiótica	41 (91)
Beta agonista de curta duração (saBa)	28 (62)
Beta agonista de longa duração (laBa)	4 (9)
Anticolinérgicos (saMa and laMa)	37 (82)
Corticosteroides Sistêmicos (CSs)	38 (84)
Hipertensão Arterial Sistêmica	26 (58)
Outros	37 (82)

Notas: Dados apresentados em media ± DP ou mediana (interquartile). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; sPO₂, saturação de oxigênio; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PCR, proteína C-reativa; mMrC, escala modificada do Medical Research Council; CAT, Teste de Avaliação no DPOC; DPTC6, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro Segundo; laBa, Long-acting Beta2-Agonist; SCs, Systemic Corticosteroids; laMa, Long-acting Anticholinergics; saBa, Short-acting Beta2-agonist; saMa, Short-acting Anticholinergics.

Os valores de função endotelial na EADPOC estão demonstrados na tabela 2.

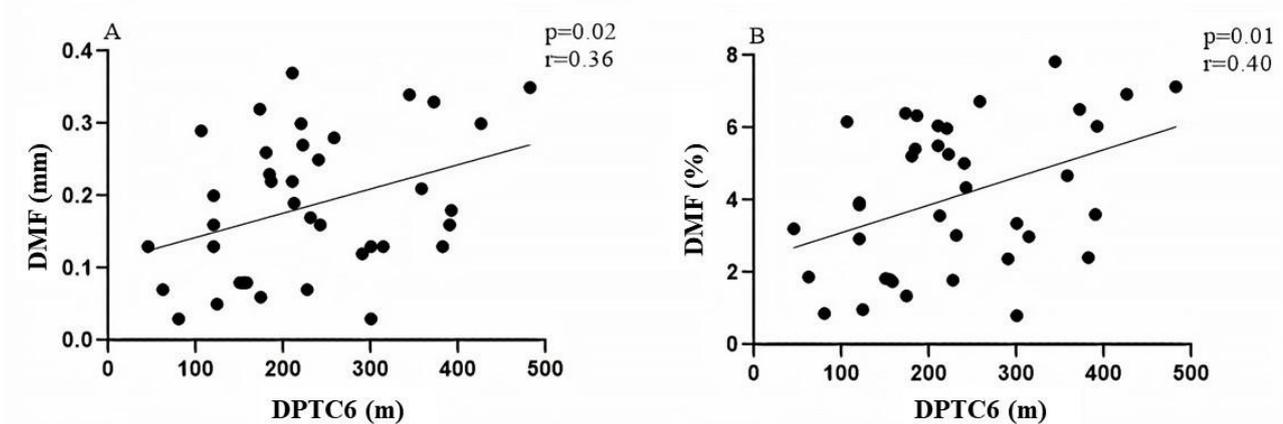
Tabela 2. Parâmetros da Função Endotelial Pela Medida da Artéria Braquial.

Pacientes com EADPOC, n=45	
Diâmetro Basal, mm	4,51 ± 0,63
DMF, mm	0,19 ± 0,10
DMF, %	4,20 ± 2,12
Velocidade de Fluxo Basal, cm/sec	19,64 ± 9,49
Velocidade de Fluxo de HP, cm/sec	37,56 ± 16,55
HP <i>Shear-rate</i> , s	66,76 ± 35,06

Notas: Dados apresentados em média ± DP. Abreviações: EADPOC: exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica; mm: milímetro; DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; HR: hiperemia reativa; %: mudança relativa em porcentagem.

Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a capacidade de exercício e a função endotelial nas exacerbações graves de DPOC (Figura 5). O teste de correlação de Pearson mostrou coeficientes de correlação de 0.36 ($p=0.02$) e 0.40 ($p=0.01$) entre a DPTC6 e a FMD em mm e %, respectivamente.

Figura 5. Correlações entre a capacidade de exercício e a função endotelial.



Notas: Dados apresentados como coeficientes de correlação (r) e $p<0.05$. Relação entre a capacidade de exercício e a função endotelial: (A) A DMF (mm) foi associada positivamente com a DPTC6; (B) A DMF (%) foi associada positivamente com a DPTC6. DMF (mm): valores absolutos; DMF (%):

valores percentuais; DPTC6 foi expressa em metros. A figura foi criada pelo SigmaPlot versão 11.0, from Systat Software, Inc., San Jose California USA, www.systatsoftware.com.

A análise de regressão linear resultou em correlação significativa entre a DPTC6 e a função endotelial (DMF %), $p = 0.007$, $\beta = 0.0081$, $t = 2.83$, explicando 15% da variância (R^2 ajustado). O modelo de regressão linear simples encontrado foi $DMF (\%) = 2.11 + (0.0081 * 6MWD)$ (**Tabela 3**). O coeficiente de regressão associado a DPTC6 foi de 0.0081, sugerindo que a cada unidade de acréscimo na distância percorrida está associada com um valor de 0.0081 de acréscimo na DMF%.

Tabela 3. Modelo de Regressão Linear Entre a Capacidade de Exercício e a DMF (%).

Variáveis	β coeficiente	Erro Padrão	Valor de p
Constante	2,11	0,747	0,007
DPTC6 (m)	0,0081	0,0028	0,007

R^2 ajustado=0,15; F=8,04 (p=0,007).

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a capacidade de exercício e a função endotelial em pacientes com EADPOC grave. Os achados do presente estudo revelaram que a DMF é maior com o aumento da distância percorrida. A capacidade de exercício foi capaz de explicar 15% da variância na DMF, a qual já é reconhecida como um fator precursor de eventos cardiovasculares durante o período de exacerbação.

Capacidade de exercício e função endotelial na EADPOC

Em pacientes com DPOC, o teste de caminhada de 6 minutos é considerado um biomarcador utilizado para a severidade da doença, avaliando as respostas integradas dos sistemas pulmonar, cardiovascular e muscular^{33,34}. A DPTC6 menor que 350 metros têm sido utilizada para identificar subconjuntos da população com DPOC com maior risco de

admissão hospitalar relacionada à exacerbação ou morte³⁵. Conforme relatado anteriormente, AECOPD é marcado por importantes prejuízos funcionais. O repouso no leito durante a internação e a redução da atividade física, representam uma potente ameaça aos músculos e conseqüentemente à capacidade funcional. Em concordância com a literatura, encontramos uma distância percorrida reduzida de 38% do valor previsto (230 m) e no mesmo sentido, 43% (268 m) foi encontrada no estudo de Pitta et al (2006)⁸. Outro estudo anterior, que teve como objetivo de avaliar os efeitos do exercício aeróbio nesta população, também encontrou uma média de DPTC6 de 224 metros 48 horas após a exacerbação em pacientes durante a internação por exacerbação da DPOC³⁶. Portanto, a capacidade de exercício merece maior atenção neste momento de forma independente, porém com associação promissora com a saúde vascular.

Quando o endotélio tem sua função preservada, ele desempenha um papel crucial no fornecimento de equilíbrio hemostático. No entanto, o endotélio disfuncional é um achado na exacerbação o que está relacionado principalmente à alta inflamação e desequilíbrio do estresse oxidativo³⁷. Essa condição anormal é caracterizada por redução da capacidade vasodilatadora, tanto por estados pró-inflamatório quanto pró-trombótico, criando condições favoráveis para ativação plaquetária, leucocitária e ativação de citocinas, que podem levar a adesão ao dano da parede arterial^{38,39}, o que pode favorecer eventos CV. Neste estudo, utilizamos o método de DMF, o qual é um método amplamente aceito de avaliação da função vasodilatadora do endotélio por meio do estímulo de hiperemia reativa.

De acordo com nosso conhecimento, nenhum estudo anterior investigou a associação entre a função endotelial e a capacidade de exercício durante EADPOC grave. Minet et al (2012)²⁴ demonstraram que a DTPC6 foi independentemente associada com a hiperemia reativa realizada pela tonometria arterial periférica (RH-PAT) (β : 0,00768; SE: 0,00249; p = 0,0040), sugerindo que a capacidade funcional prejudicada pode ser o preditor principal

de disfunção endotelial em pacientes com DPOC²⁴. Clarenbach et al (2013)⁴⁰ mostraram que pacientes com obstrução grave ao fluxo de ar e fisicamente ativos eram menos propensos a comprometimentos mais graves da DMF, em comparação com pacientes com DPOC inativos com obstrução grave ao fluxo de ar, sugerindo que a atividade física pode atenuar a progressão da disfunção vascular na DPOC⁴⁰. Vaes et al (2018)⁴¹ também demonstraram uma associação significativa entre a capacidade aeróbia máxima reduzida (VO₂ pico) e a função endotelial prejudicada em pacientes com DPOC estável.

Dessa forma, nossos achados revelaram associações significativas entre capacidade de exercício e função endotelial na exacerbação aguda grave da DPOC. Verificou-se que o aumento da distância percorrida influencia para maior DMF. O coeficiente de determinação observado foi de 0,15, o que significa que 15% da variância da DMF é decorrente da capacidade de exercício em pacientes com DPOC e em AECOPD. Os 85% da variância restantes podem ser devidos à variação individual e podem ser explicados por fatores que não foram levados em consideração na análise, tais como comorbidades associadas e a saúde da função endotelial, exercícios ou atividade física e os efeitos de reabilitações prévias, perfil inflamatório e o uso de medicamentos.

Em relação ao *shear stress*, já é bem aceito que ele atua como um importante estímulo para a resposta da reatividade à dilatação vascular⁴². O *shear stress* é capaz de estimular um fenótipo de células endoteliais quiescentes que são anti-inflamatórias, vasodilatadoras, antitrombóticas e pró-aterogênicas⁴². Nesse contexto, observou-se que aumentos de fluxo sanguíneo e estresse de cisalhamento induzidos pelo exercício aumentam a função vascular. O aumento do fluxo sanguíneo resulta em aumento da vasodilatação dependente do endotélio pelo aumento da expressão da ON endotelial sintase e pela liberação de ON e prostaciclina⁴³. O ON e a prostaciclina inibem vários processos envolvidos na aterogênese. Além disso, o aumento do fluxo modula a expressão de um conjunto de substâncias parácrinas, incluindo

fatores de crescimento endotelial⁴³. Todos esses processos podem contribuir para os efeitos benéficos da reatividade e remodelação vascular induzida pelo exercício⁴³.

Assim, pode-se esperar que os pacientes que apresentam melhor capacidade de exercício durante a internação, possam apresentar alguns benefícios já acumulados na saúde vascular, fazendo com que este endotélio seja menos afetado na exacerbação da doença, enquanto aqueles com menores distâncias percorridas podem apresentar pior prognóstico vascular. Em geral, o exercício físico demonstrou melhorar a capacidade de exercício e a função arterial, em particular a vasodilatação dependente do endotélio⁴⁴, o que parece ser uma chave importante para melhora da saúde vascular e a prevenção de eventos CV em EADPOC.

O aumento do estado inflamatório associado com EADPOC pode acelerar ainda mais as doenças cardiovasculares e colocar os pacientes em maior risco de morte devido a eventos cardíacos neste momento⁴⁵. Nossos achados sobre os valores da função endotelial durante a EADPOC são próximos aos de Marchetti et al (2011)¹⁷, que demonstraram valores de DMF de 2,8%, enquanto no presente estudo os valores foram de 4,0%. No estudo de Ozben et al (2010)⁴⁶, os pacientes apresentavam cerca de 6% de DMF, embora a exacerbação não fosse grave. O exercício também é responsável por diminuir os níveis de marcadores inflamatórios, como citocinas e proteína C reativa⁴⁴. Um estudo descreveu pela primeira vez a associação entre inflamação das vias aéreas e disfunção endotelial relacionada à atividade do ON em pacientes com DPOC⁴⁷. Os autores demonstraram que a função do ON endotelial foi comprometida pela supressão da inflamação das vias aéreas. Este estudo reforça ainda mais nossos achados de que uma menor capacidade de exercício na hospitalização estaria relacionada a um pior resultado vascular de pacientes com exacerbação aguda de DPOC.

Uma revisão recente mostrou que a piora da força muscular, atividade física e desempenho de exercício durante a hospitalização devido à exacerbação pode ser um marcador para piora futura. Dadas as evidências, o período de AEDPOC representa um momento crucial para explorar intervenções que podem reverter esses processos e reduzir a morbidade associada à hospitalização por EADPOC⁴⁸.

Embora nossos resultados tenham demonstrado uma associação positiva entre a capacidade de exercício e a função endotelial, em que a DPTC6 é responsável por 15% da variância da DMF em pacientes com EADPOC grave, o desenho deste estudo não nos permite estabelecer uma relação de causalidade. No entanto, nossos resultados devem encorajar os pesquisadores a elucidar o efeito de estratégias de reabilitação que demonstram o aumento da capacidade de exercício na função endotelial, no risco CV e em resultados clinicamente relevantes para ajudar no manejo de forma otimizada e integrado nessa população de alto risco. Além disso, o valor prognóstico da capacidade de exercício prejudicada em relação à função endotelial, saúde cardiovascular e estado funcional em pacientes hospitalizados com EADPOC também merece ser explorado.

Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações. Por exemplo, o desenho transversal, que não permite o estabelecimento de uma relação de causa e efeito. Além disso, foi utilizado apenas um método para avaliar a função endotelial, o método endotélio independente não foi mensurado.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo confirmaram nossa hipótese de que a capacidade de exercício está associada à função endotelial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e EADPOC grave. A função endotelial demonstrou ser maior com maior distância

percorrida no TC6. Esses resultados destacam um possível e valioso potencial das estratégias de reabilitação com foco na melhoria da capacidade de exercício que podem traduzir em benefícios no risco vascular e CV. No entanto, mais pesquisas futuras são necessárias para fornecer evidências da eficácia desses programas de reabilitação.

REFERÊNCIAS

1. Roth, G. A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **392**, 1736–1788 (2018).
2. Celli, B. R. & Wedzicha, J. A. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **381**, 1257–1266 (2019).
3. Wedzicha, J. A. & Donaldson, G. C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* **48**, 1204–1213 (2003).
4. Soler-Cataluña, J. J. *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **60**, 925–931 (2005).
5. Spencer, S. & Jones, P. W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* **58**, 589–593 (2003).
6. Cote, C. G., Dordelly, L. J. & Celli, B. R. Impact of COPD exacerbation on patient-centered outcomes. *Chest* **131**, 696–704 (2007).
7. Celli, B. R. *et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **178**, 332–338 (2008).
8. Pitta, F. *et al.* Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* **129**, 536–544 (2006).
9. Hoogendoorn, M., Hoogenveen, R. T., Rutten-van Mölken, M. P., Vestbo, J. & Feenstra, T. L. Case fatality of COPD exacerbations: A meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* **37**, 508–515 (2011).
10. Morgan, A., Zakeri, R. & Quint, J. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **12**, 175346581775052 (2018).
11. Goto, T., Shimada, Y., Faridi, M., Camargo, C. & Hasegawa, K. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. *Journal of Gen. Int. Med.* **33**, 1461-1468 (2018).

12. Laratta, C. & van Eeden, S. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular Links. *BioMed. Res. Intern.* 1-18 (2014).
13. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H. C. & Feletou, M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* **196**, 193–222 (2009).
14. Kunisaki, K. M. *et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **198**, 51–57 (2018).
15. Cebon Lipovec, N. *et al.* The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **13**, 399–406 (2016).
16. Takahashi, T. *et al.* Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: A potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax* **67**, 1067–1074 (2012).
17. Marchetti, N. *et al.* Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **8**, 60–65 (2011).
18. Stone, I. S., Barnes, N. C. & Petersen, S. E. Chronic obstructive pulmonary disease: A modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart* **98**, 1055–1062 (2012).
19. Simsolo, C. & Blum, A. Vascular Responsiveness in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Chest* **145**, 398A (2014).
20. Chin, S. O. *et al.* Sarcopenia Is Independently Associated with Cardiovascular Disease in Older Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One* **8**, 1–6 (2013).
21. de Matthaeis, A. *et al.* Effects of hypercapnia on peripheral elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Interv. Aging* **9**, 871–878 (2014).
22. Yoo, J. Il *et al.* Relationship between endothelial function and skeletal muscle strength in community dwelling elderly women. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* **9**, 1034–1041 (2018).
23. Francescomarino, S. Di, Sciartilli, A., Valerio, V. Di, Baldassarre, A. Di & Gallina, S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sport. Med.* **39**, 797–812 (2009).
24. Minet, C. *et al.* Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir. Physiol.*

- Neurobiol.* **183**, 128–134 (2012).
25. Singh, D. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* **53**, (2019).
 26. Vestbo, J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **3**, 252–256 (2006).
 27. Miller, M. R. *et al.* ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING. *Eur. Respir. J.* **26**, 319–338 (2005).
 28. Thijssen, D. H. J. *et al.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur. Heart J.* **40**, 2534–2547 (2019).
 29. Anderson, T. J. & Phillips, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **57**, 497–509 (2015).
 30. Pyke, K. E. & Tschakovsky, M. E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. *J. Physiol.* **568**, 357–369 (2005).
 31. Holland, A. E. *et al.* An official European Respiratory Society / American Thoracic Society technical standard : field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 1428–1446 (2014) doi:10.1183/09031936.00150314.
 32. Britto, R. R. *et al.* Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J. Phys. Ther.* **17**, 556–563 (2013).
 33. Issues, S., Test, M. W., Equipment, R. & Preparation, P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **166**, 111–117 (2002).
 34. Polkey, M. I. *et al.* Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: Minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 382–386 (2013).
 35. Spruit, M. A. *et al.* Predicting Outcomes from 6-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Amer. Med. Direc. Assoc.* **13**, 291-297 (2012).
 36. Knaut, C. *et al.* Assessment of Aerobic Exercise Adverse Effects during COPD Exacerbation Hospitalization. *Can. Respir. J.* **2017**, (2017).
 37. Ras, R. T., Streppel, M. T., Draijer, R. & Zock, P. L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **168**, 344–351 (2013).
 38. Pinto-Plata, V. M. *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in

- patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* **131**, 37–43 (2007).
39. Hurst, J. R. *et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 867–874 (2006).
 40. Clarenbach, C. F. *et al.* Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* **42**, 1194–1204 (2013).
 41. Vaes, A. W., Spruit, M. A., Theunis, J., Wouters, E. F. M. & De Boever, P. Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* **142**, 41–47 (2018).
 42. Chiu JJ & Chien C. Chiu JJ. (2011). NIH Public Access. *Physiol Rev*, 91(1). <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2009.Effects>. *Physiol rev* **91**, (2011).
 43. Niebauer, J. & Cooke, J. P. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *J. Am. Coll. Cardiol.* **28**, 1652–1660 (1996).
 44. Green, D. J. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exerc. Sport. Sci. Ver.* **37**, 196–202 (2009).
 45. Shimbo, D. *et al.* The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* **192**, 197–203 (2007).
 46. Özben, B. *et al.* Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* **38**, 1–7 (2010).
 47. Csoma, B. *et al.* Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *Respir. Res.* **20**, 1–10 (2019).
 48. Abdulai, R. M. *et al.* Deterioration of limb muscle function during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **197**, 433–449 (2018).

ESTUDO II

Valores de corte ideais da vasodilatação mediada por fluxo na diferenciação do fenótipo exacerbador grave e da capacidade de exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Erika Zavaglia Kabbach¹; Alessandro Domingues Heubel¹; Nathany Souza Schafausser¹; Cassia da Luz Goulart¹; Shane A. Phillips²; Audrey Borghi-Silva¹; Renata Gonçalves Mendes¹

¹**Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.**

²**Departamento de Fisioterapia, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago.**

Submetido para a *Respiration* (fator de impacto 3,322)

RESUMO: A frequência de exacerbações agudas graves da doença pulmonar obstrutiva crônica (EADPOC) está associada a importantes modificadores de manejo na doença e a piores desfechos de saúde, que incluem o risco elevado para eventos cardiovasculares (CV). A vasodilatação mediada por fluxo (DMF) é utilizada na identificação de um risco CV maior, sendo que valores de corte da DMF já foram capazes de distinguir indivíduos saudáveis daqueles com fatores de risco ou doenças CV e mortalidade em outras doenças. No entanto, a capacidade da função endotelial em diferenciar os fenótipos de exacerbadores frequentes graves da DPOC não foi ainda investigada. **OBJETIVOS:** Definir o melhor ponto de corte da dilatação mediada pelo fluxo que seja capaz de discriminar o fenótipo exacerbador grave na doença pulmonar obstrutiva crônica durante a exacerbação (EADPOC), além de avaliar as características clínicas e funcionais de acordo com o ponto de corte estabelecido. **MÉTODOS:** Foram incluídos trinta e cinco pacientes com diagnóstico de EADPOC internados no Hospital Universitário de São Carlos de 2017 a 2019 neste estudo clínico observacional. A função endotelial foi avaliada pela ultrassonografia da artéria braquial (*M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA*), pela técnica da Dilatação Mediada por Fluxo (DMF) em valores absolutos (mm) e percentuais (%). Para caracterizar a capacidade de exercício foi obtida a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) pelo teste de caminhada de 6 minutos e o *Index Duke Activity Status Index* (DASI). **RESULTADOS:** O fenótipo exacerbador grave foi discriminado pelo ponto de corte vascular de $DMF \leq 0,2$ mm e $\leq 4,36\%$. Pacientes com melhor função endotelial (acima do ponto de corte) atingiram uma DPTC6 significativamente maior: ($294,88 \pm 204,53$ vs $175,36 \pm 91,12$ em metros, $p=0,04$) e ($46,95 \pm 27,67$ vs $29,42 \pm 15,59$, em % do predito, $p=0,03$) e maiores valores no índice DASI ($27,63 \pm 12,54$ vs $18,28 \pm 11,05$, $p=0,02$). **CONCLUSÃO:** O ponto de corte da função endotelial foi capaz de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores durante a EADPOC. A menor capacidade de exercício foi encontrada para aqueles com pior perfil de DMF ($\leq 0,2$ mm and $\leq 4,36\%$).

Palavras Chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Frequência de exacerbação; Função endotelial; capacidade funcional.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma causa comum de morbidade e mortalidade em todo o mundo [1,2]. As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) representam marcos significantes no curso clínico da DPOC [3;4]. As exacerbações graves tem sido associadas com maior morbidade não só durante a hospitalização mas também no período seguinte após a alta hospitalar [5], agravando ainda mais as consequências negativas clínicas e funcionais da EADPOC [6,7].

É importante considerar que não apenas a gravidade da EADPOC, mas também a frequência dos eventos são modificadores importantes do manejo e dos desfechos da DPOC [6,8]. Previamente, um estudo demonstrou que a história de episódios agudos é determinante para as exacerbações frequentes [9]. Com isso, a redução da frequência das exacerbações é um alvo relevante para o tratamento da DPOC.

A EADPOC representa, portanto, não apenas um evento agudo de agravamento dos sintomas, mas também uma condição negativa crucial no curso da doença [8]. Em termos de função vascular, a lesão pulmonar aguda se inicia em vias inflamatórias locais bem como em sistêmicas, o que resulta em uma disfunção vascular generalizada, que é caracterizada por um ambiente pró-trombótico e a uma instabilidade em placas vasculares que desencadeiam eventos cardiovasculares [11,12]. A morbidade cardiovascular na população com DPOC ganhou grande atenção nos últimos anos, especialmente para aqueles hospitalizados por EADPOC [10].

A vasodilatação mediada por fluxo (DMF) é utilizada para avaliar de forma não invasiva a função vascular e potencialmente permite o diagnóstico precoce de disfunção vascular e a identificação de um risco cardiovascular maior [13,14]. Os valores de corte da DMF já foram capazes de distinguir indivíduos saudáveis daqueles com fatores de risco ou

doenças cardiovasculares, além de outras doenças [15,16,17]. No entanto, a capacidade da função endotelial em diferenciar os fenótipos de exacerbadores frequentes graves da DPOC não foi ainda investigada de forma consistente.

Portanto, a fim de melhor caracterizar os fenótipos de pacientes com DPOC em um momento vulnerável do curso da doença, representado por EADPOC grave, o objetivo foi definir o melhor valor de corte de dilatação mediada por fluxo capaz de discriminar os fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores em DPOC e, secundariamente, avaliar características clínicas e funcionais a partir do ponto de corte vascular identificado.

MÉTODOS

Sujeitos

Quarenta e dois pacientes diagnosticados com EADPOC grave e admitidos no Hospital Universitário de São Carlos de 2017 a 2019 foram incluídos neste estudo clínico observacional e transversal. EADPOC foi definida clinicamente como uma piora aguda dos sintomas respiratórios que resultaram em terapia medicamentosa adicional [18] e classificada como grave de acordo com a GOLD para aqueles pacientes que necessitam de hospitalização [19]. Para a confirmação e estratificação do diagnóstico de DPOC, todos os pacientes foram atendidos no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar para a realização do teste de função pulmonar (espirometria pós broncodilatador), trinta dias após a alta hospitalar (condição mais estável). O diagnóstico de DPOC foi confirmado com - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito em estágios II, III ou IV [19]. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de DPOC não confirmado pela espirometria, presença de doença vascular periférica, condições neurológicas que impossibilitassem a participação no protocolo requerido, outras doenças respiratórias concomitantes, pacientes em ventilação

mecânica, instabilidade hemodinâmica, presença de angina instável ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses e pacientes que tinham mais de 80 anos.

Todos os métodos foram realizados de acordo com as diretrizes e regulamentações (Declaração de Helsinki). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE: 46431415.0.0000.5504) e pelos coordenadores do Hospital Universitário de São Carlos. Todos os pacientes e/ou responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos experimentais e a confidencialidade dos dados pessoais e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Procedimentos Experimentais

As avaliações principais do estudo foram realizadas durante a hospitalização nas primeiras 24 horas até 48 horas do início da administração da terapia padrão para EADPOC (agonista beta-2, anticolinérgicos, corticosteróides orais, broncodilatadores de ação curta, oxigenoterapia e tratamento antibiótico) [18] no hospital Universitário de São Carlos. As informações clínicas dos pacientes foram registradas a partir dos prontuários hospitalares. A frequência de exacerbação no último ano foi verificada por meio da anamnese com os sujeitos/responsáveis. “Exacerbadores graves frequentes” foi caracterizado como pacientes que apresentaram duas ou mais exacerbações graves no último ano [19]. Os sintomas respiratórios foram avaliados pela escala modificada do Medical Research Council (mMRC) e o *COPD Assessment Test* (CAT) na versão em português. A gasometria arterial e a concentração sérica da proteína C reativa (PCR) foram mensuradas em repouso com ar ambiente ou cateter de O₂ quando o paciente fazia uso no momento da avaliação. Após 30 dias da alta hospitalar foi realizado o teste de função pulmonar (espirometria) para confirmação do diagnóstico e estadiamento da doença.

Função Endotelial

Foi realizada a avaliação não invasiva ultrassonográfica da artéria braquial (M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA) para observar a vasodilatação mediada por fluxo (DMF) baseada na resposta da reatividade vasomotora endotélio-dependente de acordo com o descrito anteriormente [13,20] (figura 1). Foram realizadas imagens longitudinais da artéria braquial direita com um probe de alta frequência (10 MHz), posicionado próximo a fossa antecubital e o diâmetro e a velocidade de fluxo central (Doppler pulsado) foram mensurados. Em seguida, a hiperemia reativa (HR) foi induzida pela inflação a 200 mmHg por 5 minutos do manguito de pressão arterial posicionado no antebraço. Para avaliar a DMF, o pico e a média da velocidade do fluxo sanguíneo foram mensurados nos primeiros 10s após a liberação do manguito, e a imagem da artéria braquial foi continuamente gravada (a uma taxa de 7,5 imagens/s) para o registro do diâmetro durante 3 minutos após a liberação do manguito [13]. As imagens foram gravadas digitalmente e posteriormente analisadas usando o software: *Braquial Imager* (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA). Foram calculados os valores de FMD em percentual: $DMF \% = [(diâmetro\ basal - diâmetro\ pós-occlusão) / diâmetro\ basal \times 100]$; e em absolutos: $DMF\ mm = (diâmetro\ pós-occlusão - diâmetro\ basal)$ [13,20]. Para realizar uma estimativa do *shear stress* (*Shear Rate* - SR), foi realizado o seguinte cálculo: $SR = 8 \times velocidade\ média\ do\ sangue\ (cm/s-1) / diâmetro\ do\ vaso\ (mm)^{28}$. A DMF normalizada pelo *shear-rate* foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $DMF\ (\%) / SR\ (s)$ [20].



Figura 1. Avaliação ultrassonográfica da artéria braquial pela medida da vasodilatação mediada pelo fluxo no ambiente hospitalar.

Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)

O TC6 foi realizado de acordo com as diretrizes da ATS para a avaliação da capacidade funcional [31]. Os pacientes foram orientados e incentivados a caminhar a maior distância possível em um corredor plano com 30 metros de comprimento por 6 minutos. Foram monitorizados a FC por meio de um cardiofrequencímetro Polar® (Polar S810i, Kempele, Oulu, Finlândia), SpO2 pelo oxímetro de pulso Nonin® e a sensação de dispneia e fadiga de MMII pela escala de Borg modificada CR10, no repouso, durante o teste (segundo e quarto minuto), imediatamente após o teste e no período de recuperação. A pressão arterial foi mensurada no início e no final do teste com um esfigmomanômetro (Welch Allyn1, Skaneateles Falls, New York, USA) e um estetoscópio (Littmann, Saint Paul, Minnesota, USA). Os pacientes com hipoxemia ou que apresentavam uma oximetria de pulso < 85% durante o teste foram suplementados com oxigênio [31]. Um fisioterapeuta acompanhou o teste posicionado atrás do paciente transportando o carrinho portátil com o cilindro de oxigênio. A distância percorrida em metros (DPTC6) foi utilizada para as análises. Os valores preditos foram calculados de acordo com a referência para a população brasileira: $DPTC6 = 890,46 - (6,11 \times idade) + (0,0345 \times idade^2) + (48,87 \times sexo) - (4,87 \times IMC)$ [32].

Duke Activity Status Index (DASI)

A capacidade funcional foi avaliada indiretamente por meio do Duke Activity Status Index (DASI), que é considerado uma medida confiável e válida da capacidade funcional em pacientes com DPOC. A versão validada em português foi aplicada aos pacientes por

profissional treinado [23]. Quanto maior a pontuação (pontuação máxima: 58,2), maior é o $\dot{V}O_2$ estimado, o que representa uma melhor aptidão física [24].

Teste de Função Pulmonar

O teste de função pulmonar pela espirometria foi realizado utilizando o equipamento BreezeSuite (CPFS / D® Medgraphic, MGC Diagnostics Corporation, St. Paul, MN, EUA) de acordo com recomendações técnicas, de aceitabilidade e reprodutibilidade da American Thoracic e European Respiratory Societies (ATS / ERS) [25]. Foram obtidos os valores de capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1 / CVF [26].

Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. As variáveis descritivas foram apresentadas em média, desvio padrão e frequência. O teste t de Student foi usado para comparar os grupos acima e abaixo do ponto de corte de DMF. Primeiro, as análises da curva ROC selecionaram os valores limite ideais para diferenciar a frequência de exacerbação grave. Os pontos de corte discriminaram: a DMF mm e DMF % na determinação de pontos de corte preditivos baseados em frequência de EADPOC graves. O intervalo de confiança (95% IC) foi utilizado para determinar a capacidade das variáveis, com o limite inferior sendo superior a 0,50. Posteriormente, foram identificados os pontos de corte das variáveis que obtiveram áreas significativas sob a curva ROC, com respectivos valores de sensibilidade e especificidade. Todos os testes foram realizados com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) e os valores foram aceitos com um $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Características Gerais

Cento e três pacientes com EADPOC foram triados para o estudo, 62 não foram incluídos no protocolo do estudo: 18 foram excluídos por não aceitarem participar e 6 excluídos devido condições neurológicas que impediram a participação no protocolo, 15 apresentavam outras doenças respiratórias concomitantes, 9 foram excluídos por estarem em ventilação mecânica, 8 devido a instabilidade hemodinâmica e 5 foram excluídos por doença vascular periférica. Além disso, o protocolo do estudo foi realizado com 42 EADPOC, mas 7 foram excluídos pela presença de variáveis incompletas utilizadas no estudo, e finalmente 35 pacientes foram incluídos nas análises finais. As características clínicas, comorbidades, função endotelial e medicação em uso dos pacientes estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Desfechos clínicos, comorbidades, função pulmonar e medicação em uso dos pacientes.

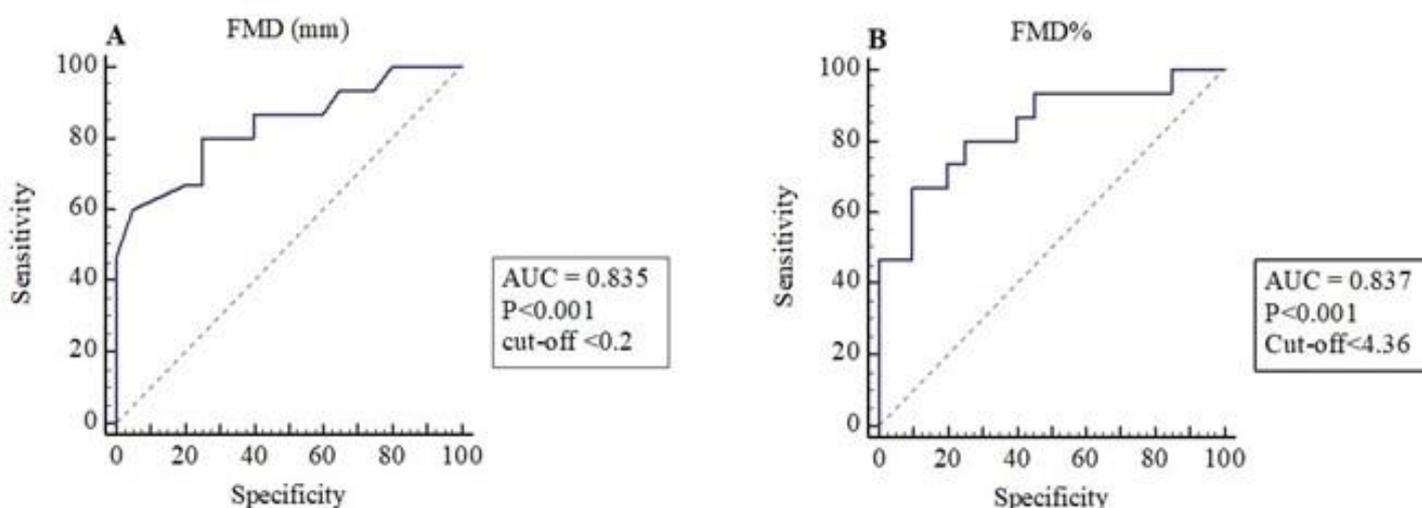
<i>Dados Clínicos</i>	<i>n=35</i>
Idade, anos	68.1 ± 8.6
Gênero Masculino, n (%)	20 (57)
IMC, kg/m ²	24.0 ± 4.8
Tabagismo, nunca/ex/atual	1(6%)/22(63%)/12(34%)
Anos-maço	65.1 ± 53.7
<i>Principais Comorbidades, n (%)</i>	
Hipertensão Arterial Sistêmica	19 (54)
Diabetes Tipo 2	7 (20)
Acidente Vascular Cerebral	5 (14)
Infarto Agudo do Miocárdio prévio	6 (17)
<i>Medicamentos, n (%)</i>	
Terapia Antibiótica	33 (94)
Short-acting beta agonist (saBa)	24 (69)
Long-acting beta agonist (laBa)	3 (9)
Anticolinérgicos (saMa and laMa)	29 (83)
Corticosteroides Sistêmicos (CSs)	31 (89)
Hipertensão Arterial Sistêmica	21 (60)
Outros	29 (83)

Notas: Dados apresentados em media ± DP ou mediana (interquartile). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro Segundo; laBa, Long-acting Beta2-Agonist; CSs, Corticosteroides Sistêmicos; laMa, Long-acting Anticholinergics; saBa, Short-acting Beta2-agonist; saMa, Short-acting Anticholinergics.

Fenótipo Exacerbador grave na DMF e nas variáveis clínicas

Os pontos de corte, as áreas sob a curva ROC e IC 95%, bem como a sensibilidade e especificidade da DMF estão apresentados na Figura 2 e Tabela 2. Encontramos esses pontos de corte com base em pacientes com DPOC que tiveram exacerbações graves duas ou mais vezes e aqueles que exacerbaram uma ou nenhuma no último ano. Destacamos que a DMF (mm) $<0,2$ and DMF (%) $<4,36$ podem ser considerados como preditores diretos de exacerbações graves frequentes em pacientes com DPOC.

Figura 2. Valores de corte, sensibilidade, especificidade da DMF (%) e DMF (mm) capazes de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores graves durante a EADPOC.



Abreviações; EADPOC: exacerbação aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; mm: milímetro; DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo.

Tabela 2. Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade, AUC e a probabilidade de DMF na EADPOC

<i>AECOPD (N=35)</i>						
<i>Variáveis</i>	<i>Ponto de Corte</i>	Sensibilidade	Especificidade	<i>AUC [CI 95%]</i>	VPP	VPN
DMF (%)	<4,36	80	75	0.837 [0.673 to 0.939]	3,20	0,27
DMF (mm)	<0,2	80	75	0.835 [0.671 to 0.938]	3,20	0,27

Abreviações; EADPOC: exacerbação aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; mm: milímetro; DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Na tabela 3, estratificamos as variáveis com base nos pontos de corte encontrados (Figura 1 e Tabela 2), a fim de avaliar o impacto dessas variáveis vasculares nas variáveis clínicas e funcionais. Como esperado, os pacientes que estavam acima dos pontos de corte estabelecidos apresentaram valores de DMF significativamente menores (mm e %). Interessantemente, os parâmetros de capacidade de exercício, representados pelo DASÍ e pela DPTC6 (metros e % predito) também apresentaram menores valores para aqueles pacientes que estavam abaixo do ponto de corte da função endotelial ($p < 0,005$). Demonstrando que, os exacerbadores graves frequentes, com a DMF mm $< 0,2$ e DMF% $< 4,36$ refletem diretamente uma menor capacidade funcional independente de como foi avaliada.

Tabela 3. Função Endotelial, variáveis clínicas e de capacidade de exercício em pacientes com EADPOC.

<i>Função Endotelial</i>	DMF ≥0,2mm e ≥4,36% (n=18)	DMF ≤0,2mm e ≤4,36% (n=17)	Valor de p
Diâmetro Basal, mm	4,72 ± 0,58	4,33 ± 0,64	0,068
DMF, mm	0,29 ± 0,06	0,12 ± 0,06	<0,001
DMF, %	6,09 ± 1,07	2,64 ± 1,43	<0,001
Velocidade de Fluxo Basal, cm/sec	19,57 ± 11,13	18,91 ± 9,43	0,609
Velocidade de Fluxo HR, cm/sec	34,05 ± 16,62	36,64 ± 18,39	0,830
<i>Shear-rate</i> , s	60,07 ± 32,87	71,28 ± 43,59	0,478
<i>Parâmetros Fisiológicos</i>			
FC, bpm	90,28 ± 18,26	86,53 ± 21,60	0,381
FR, rpm	22,67 ± 3,43	22,53 ± 4,69	0,424
PAS, mmHg	128,33 ± 20,29	118,94 ± 18,58	0,147
PAD, mmHg	75,61 ± 10,58	75,47 ± 8,95	0,634
SpO ₂ , %	91,33 ± 3,61	93,18 ± 3,26	0,124
PaO ₂ , mmHg	77,56 ± 30,50	62,71 ± 20,02	0,242
PaCO ₂ , mmHg	46,32 ± 10,82	46,64 ± 13,83	0,942
PCR, mg/dl	8,33 ± 7,83	4,47 ± 5,14	0,148
Leucócitos, n/mm ³	10893,53 ± 4569,73	10562,50 ± 3333,64	0,815
O ₂ Suplementar, n (%)	14 (78)	12 (71)	0,590
mMrC	2 (2-3)	3 (2-3)	0,483
CAT	22,12 ± 8,34	21,29 ± 7,41	0,763
<i>Capacidade de Exercício</i>			
DASI	27,63 ± 12,54	18,28 ± 11,05	0,028
VO _{2max} , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	21,48 ± 5,39	17,46 ± 4,75	
METS _{max}	6,14 ± 1,54	4,99 ± 1,36	

DPTC6, m	294,88 ± 204,53	175,36 ± 91,12	0,049
DPTC6, predito (%)	46,95 ± 27,67	29,42 ± 15,59	0,035
Diferença da média DPTC6, m	75,63 ± 236,89		
<i>Função Pulmonar</i>			
VEF ₁ /Capacidade Vital Forçada	52,23 ± 19,02	58,83 ± 19,13	0,366
VEF ₁ , % predito	46,85 ± 15,65	45,71 ± 17,21	0,802
Gold II, n (%)	8 (44)	5 (29)	0,574
Gold III, n (%)	7 (39)	8 (47)	0,637
Gold IV, n (%)	3 (17)	4 (24)	0,541

Notas: Dados apresentados em média ± DP ou mediana (interquartile). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; FC, frequência cardíaca;; FR, frequência respiratória; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica;sPO2, saturação de oxigênio; PaO2, pressão parcial de oxigênio; PaCO2, pressão parcial de dióxido de carbono; PCR, proteína C-reativa; mMrC, escala modificada do Medical Research Council; CAT, Teste de Avaliação no DPOC; DPTC6, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro Segundo.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que definiu um melhor ponto de corte de função endotelial que foi capaz de discriminar os fenótipos de DPOC exacerbador grave frequente daquele não exacerbador frequente durante um evento agudo. Os principais achados deste estudo foram: I) DMFmm ≤ 0,2 e DMF % ≤ 4,36 foram identificados como pontos de corte para identificar os exacerbadores frequentes graves de DPOC; II) foram identificados como pontos de corte para identificar os não exacerbadores frequentes de DPOC; III) de acordo com o ponto de corte estabelecido, para aqueles pacientes com DMF mm > 0,2 e FMD % > 4,36 apresentaram uma redução significativa no DASI, DPTC (em metros e em % do predito) quando comparados com aqueles pacientes com DMFmm ≤ 0,2 e DMF % ≤ 4,36.

Aqueles pacientes com DPOC caracterizados como “exacerbadores graves frequentes” apresentam um maior declínio da função pulmonar [28], pior qualidade de vida [29], e uma taxa de mortalidade maior [30]. Em um estudo conduzido por Lee et al. [31], eles compararam dois grupos de acordo com a frequência de exacerbações agudas e demonstraram que aqueles do grupo exacerbador frequente tinham uma pior obstrução ao fluxo aéreo e maiores índices de BODE e concentração de CD146 – um marcador celular endotelial indicando maior prejuízo e disfunção endotelial. Além disso, Toru Takahashi (2017) [32] também investigaram um marcador celular endotelial e demonstraram que o dano endotelial, principalmente em capilares pulmonares, ocorre durante a exacerbação da DPOC, e o nível de E-selection EMP elevado pode ser um preditor para pacientes com DPOC que estão mais susceptíveis a exacerbação, corroborando com o nosso estudo.

A influência da exacerbação no endotélio ainda não é completamente conhecida. Atualmente, evidências mostram que o dano endotelial está intimamente ligado à fisiopatologia da DPOC [33] e os episódios de EADPOC prejudicam a função endotelial de forma mais significativa [34], e elevam o risco cardiovascular para esta população, especialmente nos primeiros 30 dias após a EADPOC [35]. A ligação entre as exacerbações e os eventos cardiovasculares é impressionante. Especula-se que anormalidades endoteliais ocorram nas exacerbações devido à alta inflamação e desequilíbrio do estresse oxidativo [36]. Esta condição anormal é caracterizada por capacidade reduzida de vasodilatação, e em ambos os estados pró-inflamatórios e pro trombóticos, criando condições favoráveis para ativação de plaquetas, leucócitos e citocinas que levam a danos na parede endotelial [37,38], o que pode favorecer eventos CV. Nosso estudo avaliou o número de leucócitos por mm^3 e um marcador inflamatório, a PCR. Os valores são superiores ao normal para a população adulta, porém ressaltamos que não houve diferença em relação a essas variáveis entre os exacerbadores frequentes graves e não frequentes pelo ponto de corte de DMF estabelecido.

O principal, resultado do nosso estudo foi encontrar valores preditivos para a DMF, com base na frequência de exacerbações graves, para diferenciar fenótipos de pacientes com DPOC. Enquanto que, nenhum estudo sobre a relação entre a frequência de exacerbação aguda e vasodilatação mediada pelo fluxo foi conduzido anteriormente. Portanto, enfatizamos que o nosso estudo é o primeiro a descrever um ponto de corte de DMF para uma população com DPOC com base na frequência de exacerbações graves. Dugac et al. [39] demonstraram uma possível hipótese que relaciona a frequência de exacerbações e a disfunção endotelial em pacientes com DPOC. Eles hipotetizaram que o exacerbador frequente da DPOC tem uma doença vascular progressiva e generalizada, com uma disfunção endotelial como um estado permanente, que varia de forma ligeira ao longo do tempo, porém sem atingir uma função endotelial normal. Isso ocorreria devido ao grande número de episódios agudos recorrentes que levariam à piora frequente da hipóxia e do estresse oxidativo e, conseqüentemente, uma disfunção endotelial mais grave, o que impediria sua normalização aos valores basais entre os episódios de exacerbação nestes pacientes [39]. Adicionalmente, essa disfunção endotelial permanente em exacerbadores frequentes, com seus mecanismos pró-inflamatórios, vasoconstritores e pró-trombóticos, poderia induzir a novas exacerbações da DPOC, levando a progressão das alterações pulmonares e o desenvolvimento de aterosclerose sistêmica, como principal manifestação extrapulmonar nestes pacientes [39]. No entanto, não monitoramos os pacientes durante um período de tempo para verificar a resposta nas exacerbações seguintes.

Essa hipótese é corroborada por nossos achados, que colocam a disfunção endotelial no centro de um círculo vicioso, o que explicaria o endotélio como um precursor de alterações pulmonares e cardiovasculares progressivas naquele exacerbador frequente da DPOC. Assim, nossos resultados destacam a importância de identificar valores preditivos de DMF com base na frequência de exacerbações graves da DPOC para ajudar os profissionais

de saúde a identificar fenótipos distintos da DPOC e os pacientes mais susceptíveis à exacerbação grave e piores desfechos funcionais. Além de induzir possíveis novas abordagens de tratamento, principalmente em relação a disordem da disfunção endotelial, além de retardar o curso clínico da doença pulmonar e possíveis novas hospitalizações, levando a uma menor incidência de eventos CV, como o melhor desfecho geral.

A medida da DMF pode ser uma boa ferramenta de prognóstico na prevenção de doença cardiovascular. Essa medida tem se tornado útil para prever eventos cardiovasculares de curto prazo em uma população de alto risco e para avaliar o risco cardiovascular de longo prazo em uma população de baixo risco, além disso, pode ser uma excelente ferramenta para detectar alterações na função endotelial após intervenções [40]. Alguns estudos recentes trouxeram alguns pontos de corte para a DMF da artéria braquial em diferentes situações e populações. Maruhashi et al. [16] investigaram os pontos de corte da DMF para diferenciar indivíduos com e aqueles sem fatores de risco cardiovasculares ou doença cardiovascular e propuseram um valor de corte para a função endotelial normal que é de 7,1% para a população japonesa. Shechter et al. [15] também demonstraram um ponto de corte para a DMF por uma curva de sobrevivência Kaplan-Meier. Aqueles indivíduos com DMF abaixo de 11,3% tiveram desfechos CV mais adversos em comparação com aqueles com a DMF acima da mediana, após controle dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana. Diferentemente do nosso método, o estudo alocou o manguito de pressão ao redor do braço esquerdo próximo à artéria alvo (oclusão do braço). No entanto, conforme a padronização prévia, a colocação do manguito para oclusão deve ser distal a artéria alvo (antebraço). Isso é importante para garantir a dependência máxima da resposta dilatadora do óxido nítrico dependente do endotélio. Enquanto Bonjorno et al. [17] demonstraram que em pacientes sépticos que apresentaram uma pontuação de corte de DMF % acima de -1 tinham uma sobrevida maior com menor risco de morte. No nosso estudo, também observamos uma

redução acentuada da DMF em pacientes que são exacerbadores graves frequentes, o que está de acordo com os valores de estudos anteriores que avaliaram a DMF em pacientes com EADPOC [33,34]. Até o momento, nenhum estudo mostrou tal achado, e podemos novamente sugerir que a deterioração da função vascular avaliada pela DMF está totalmente associada à gravidade da DPOC devido à alta taxa de exacerbações, principalmente as graves que requerem hospitalizações.

Outro ponto importante que podemos destacar, ao estratificar e comparar as variáveis clínicas e funcionais nos dois grupos com base no ponto de corte de DMF estabelecido (Figura 1 e Tabela 2) é sobre avaliar o impacto da função endotelial sobre estas variáveis. Foi possível observar diferença para as variáveis que refletem a capacidade funcional (DPTC6 e DASÍ). Nós enfatizamos que este achado pode inferir que embora os grupos sejam diferentes para a DMF e variáveis funcionais, as características clínicas e fisiológicas foram as mesmas entre os grupos. É importante destacar que o paciente com DPOC e exacerbador grave frequente apresenta pior função endotelial e pior desfecho funcional, mas não há diferença para as variáveis clínicas e fisiológicas para aqueles que exacerbam com menos frequência. A DPTC6 já é bem estabelecida como um importante marcador de capacidade funcional na DPOC, e a distância percorrida no teste está associada a desfechos clínicos relevantes, como hospitalizações e mortalidade [41]. A diferença de distância tem sido bem utilizada para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas em geral. É importante notar que embora não tenhamos comparado a diferença entre os dois momentos para a DPTC6, na análise da diferença da média em metros da DPTC6 entre os dois grupos, houve uma diferença de 76 metros, e com base em valores já definidos, 30 metros é considerado para uma diferença mínima clinicamente importante para esta variável [42], podemos demonstrar que aqueles exacerbadores frequentes com pior função endotelial têm de fato uma redução muito maior na capacidade funcional. Diante disso, podemos demonstrar a importância da

avaliação da função endotelial e dos teste funcionais como ferramentas complementares de diagnóstico e prognóstico, uma vez que conseguimos diferenciar os fenótipos dos pacientes exacerbados e identificar aqueles indivíduos com maior risco de desenvolver possíveis eventos cardiovasculares.

Apesar dos achados relevantes, o presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra era relativamente pequeno. Segundo, apenas um método para avaliação da função endotelial foi usado, e a dilatação independente do endotélio não foi mensurado e, portanto, as alterações na estrutura arterial e no músculo liso não foram avaliados. Finalmente, nosso estudo incluiu apenas pacientes hospitalizados, com a maioria com DPOC moderada a grave; portanto, esses resultados provavelmente não são aplicáveis a todas as populações de pacientes com DPOC. Além disso, sugerimos que estudos futuros devem realizar análises de Kaplan-Meier para defechos de reinternação e mortalidade.

Conclusão

O ponto de corte da função endotelial foi capaz de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores durante a EADPOC e a menor capacidade de exercício foi encontrada para aqueles com pior perfil de DMF ($\leq 0,2$ mm e $\leq 4,36\%$). O conhecimento gerado neste estudo enfatiza a atenção para a necessidade de se ter uma perspectiva diferenciada sobre os pacientes mais afetados em termos de duas características relevantes como a função vascular e capacidade de exercício e sua relação com o perfil de exacerbação. Estudos futuros são encorajados a delinear propostas para a melhor estratégia de manejo com foco em exacerbações, eventos cardiovasculares e capacidade de exercício.

REFERÊNCIAS

1. Roth, G. A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1736–1788.
2. Celli, B. R. & Wedzicha, J. A. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381:1257–1266.
 3. Wedzicha, J. A. & Donaldson, G. C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care.* 2003; 48, 1204–1213.
 4. Soler-Cataluña, J. J. *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
 5. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van MP, Mólken F, Vestbo, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *European Respiratory Journal* 2011; 37: 508-515.
 6. Cote, C. G., Dordelly, L. J. & Celli, B. R. Impact of COPD exacerbation on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131:696–704.
 7. Celli, B. R. *et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178, 332–338.
 8. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1579-1586.
 9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A *et al*: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128–38 3.
 10. Cui H, Miao DM, Wei ZM, *et al.* Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol.* 2012;9(1):5-10.
 11. Goto, T., Shimada, Y., Faridi, M., Camargo, C. & Hasegawa, K. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. *Journal of Gen. Int. Med.* 33, 1461-1468 (2018).
 12. Laratta, C. & van Eeden, S. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular Links. *BioMed. Res. Intern.* 1-18 (2014).
 13. Anderson, T. J. & Phillips, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 57, 497–509 (2015).
 14. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241:507–532.

15. Shechter, Michael et al. Usefulness of Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation to Predict Long-Term Cardiovascular Events in Subjects Without Heart Disease. *American Journal of Cardiology*. 2014; doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.
16. Maruhashi et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated vasodilation for Normal Endothelial Function and nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013915.
17. Bonjorno Junior JC, Caruso FR, Mendes RG, da Silva TR, Biazon TMPdC, Rangel F, et al. (2019) Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS ONE* 14(3): e0213239. [https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0213239](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213239)
18. Vestbo, J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 3, 252–256 (2006).
19. Singh, D. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 53, (2019).
20. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilatation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-2547. doi:10.1093/eurheartj/ehz350T
21. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314
22. Britto, R. R. *et al.* Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J. Phys. Ther.* 17, 556–563 (2013).
23. Coutinho-Myrrha MA, Dias RC, Fernandes AA, et al. Duke activity status index for cardiovascular diseases: validation of the Portuguese translation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):383–390. doi:10.5935/abc.20140031
24. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the duke activity status index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651–654. doi:10.1016/0002-9149(89)90496-7.
25. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2005 Aug; 26(2):319-38.
26. Pereira CAC. Espirometria. In: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras*

Pneumol. 2002;28(3):1-82

27. Tashkin DP: Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a distinct phenotype? *N Engl J Med*, 2010; 363: 1183–84
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA: Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002; 57: 847–52 6.
29. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al: Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 1418–22 7.
30. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P et al: Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005; 60: 925–31 8.
31. Lee SJ, Lee SH, Kim YE, et al. Clinical Features according to the Frequency of Acute Exacerbation in COPD. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;72(4):367-373. doi:10.4046/trd.2012.72.4.367
32. Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012;67(12):1067-1074. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201395
33. Ozben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Celikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010; 38(1):1-7.
34. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, Crookshank A, Gaughan JP, Kashem MA, Bove & Gerard AA, Criner J. Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Impairs Flow and Nitroglycerin-Mediated Peripheral Vascular Dilation, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011; 8(2): 60-65.
35. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al.; SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198:51–57.
36. Ras, R. T., Streppel, M. T., Draijer, R. & Zock, P. L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **168**, 344–351 (2013).
37. Pinto-Plata, V. M. *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* **131**, 37–43 (2007).
38. Hurst, J. R. *et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 867–874 (2006).
39. A. Vukic Dugac et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical Hypotheses* **84** (2015) 155–158.
 40. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005 Jun;**127**(6):2254-63. doi: 10.1378/chest.127.6.2254.
 41. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;**23**:28-33.
 42. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;**91**(2):221-5.

ESTUDO III

Título: Cuidado integrativo a saúde vascular na reabilitação precoce de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em exacerbação grave: Implementação de estratégia acessível de treinamento físico com resistência elástica.

Erika Zavaglia Kabbach; Anna Claudia Sentanin; Alessandro Domingues Heubel;
Nathany Souza Schafausser; Audrey Borghi-Silva; Valéria Amorim Pires Di Lorenzo; Renata
Gonçalves Mendes

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: A exacerbação aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (EADPOC) representa um fator agravante da disfunção endotelial, com consequente aumento no risco de eventos cardiovasculares (CV). O exercício físico tem se mostrado benéfico para função endotelial, porém ainda se carece de evidência quanto ao seu benefício em um treinamento físico (TF) e ainda mais especificamente no cenário da EADPOC. **Objetivos:** investigar o efeito do TF precoce de baixo custo com resistência elástica na função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado incluindo vinte e dois pacientes com diagnóstico de EADPOC internados no Hospital Universitário de São Carlos de 2017 a 2019. Os pacientes foram divididos em grupo treinamento com resistência elástica (GR, n=11) e grupo controle (GC, n=11). O protocolo constou de TF resistido (TR) de membros inferiores com faixas elásticas, uma vez ao dia, durante 7 dias consecutivos. A resistência da faixa utilizada foi determinada pelo teste de 10 RM com faixas tipo TheraBand®. Foram realizadas avaliações nos momentos: T0: 24 a 48 h após início da medicação habitual para a EADPOC; e, T1: após finalização do TR para o GR e após 7 dias para o GC. A função endotelial foi avaliada pela ultrassonografia da artéria braquial (M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA), pela técnica da Dilatação Mediada por Fluxo (DMF), fluxos e *shear rate*. **Resultados:** Ambos os grupos não diferiram inicialmente quanto à gravidade da doença, características gerais e vasculares. Foi observada diferença significativa entre GR e GC para a função vascular no momento T1 para DMF % ($7,84 \pm 5,77\%$ vs $1,61 \pm 3,18\%$), DMF absoluta ($0,30 \pm 0,21\text{mm}$ vs $0,07 \pm 0,13$) e normalizada ($0,15 \pm 0,13$ vs $0,04 \pm 0,06$). Para o GC foi observada redução da DMF absoluta no T1 ($0,23 \pm 0,11\text{mm}$ vs $0,07 \pm 0,13\text{mm}$). Para as variáveis de fluxo foi observada diferença entre os momentos basal e pós hiperemia para os dois grupos. **Conclusão:** A implementação de TF precoce com resistência elástica resultou em melhor função endotelial em pacientes com DPOC gravemente exacerbados. O importante potencial deste resultado vascular em refletir melhores desfechos cardiovasculares merece investigações futuras. Reforça-se que este cuidado integrativo com olhar a saúde vascular é imperativo ao manejo dos pacientes com DPOC.

INTRODUÇÃO

A disfunção endotelial é caracterizada como uma condição sistêmica que afeta simultaneamente diferentes territórios vasculares [1]. Para a manutenção da homeostase vascular, em condição saudável, o endotélio é capaz de detectar mudanças nos sinais hemodinâmicos e responder com a liberação de fatores relaxantes, incluindo o óxido nítrico (ON) [2]. Contrariamente, a disfunção endotelial, é caracterizada por capacidade reduzida de vasodilatação, e exacerbado estado pró-inflamatório e pró-trombótico, favorável a ativação de plaquetas, leucócitos e citocinas [3,4] podendo culminar em eventos cardiovasculares (CV). Na prática clínica, os testes de função vasomotora têm sido utilizados como medidas avaliativas da bioatividade do ON [5].

Na DPOC, embora o mecanismo patogênico que relacione a doença pulmonar às cardiovasculares ainda não seja totalmente compreendido, os estudos têm apoiado essa associação a uma contribuição potencial da disfunção vascular [11]. Ainda, pacientes com DPOC experienciam durante o curso natural da doença [6] momentos de exacerbação aguda (EADPOC), que impactam em aumento da morbidade, custos de saúde e mortalidade [7].

Estudos prévios identificaram a doença cardiovascular como a maior causa de mortalidade na DPOC [8], tendo estes pacientes um risco aumentado de duas a três vezes de eventos cardiovasculares independente de outros fatores de risco [9]. Aos pacientes com EADPOC e hospitalizados há ainda risco 10 vezes maior de eventos CV [10]. Do mesmo modo, maior prejuízo na função endotelial foi identificado durante os eventos de agudização da doença [12,13] com risco CV mais elevado, especialmente nos primeiros 30 dias após evento [10]. Estas anormalidades endoteliais têm sido atribuídas à maior inflamação e desequilíbrio do estresse oxidativo [10].

Adicionado ao exposto, é importante ressaltar que o envelhecimento da população e o conseqüente aumento das doenças crônicas e suas incapacidades têm mudado o panorama da saúde mundial. Porém, em geral, as diretrizes de prática clínica parecem ignorar o fato de que a maioria destes indivíduos tem comorbidades associadas. Este cenário é verdadeiro para a DPOC em que abordagens mais abrangentes são necessárias com foco para as condições coexistentes e não só a pulmonar.

Neste contexto, a reabilitação pulmonar (RP) aparece como um importante papel na gestão e manejo da DPOC [14]. A RP inclui tradicionalmente componentes de intervenção no sistema respiratório, no apoio psicológico e o exercício físico. É conhecido que a RP precoce tendo o exercício físico como componente principal, é benéfica para melhora da sensação da dispneia, capacidade funcional e qualidade de vida no DPOC estável [15,16]. Com relação à RP precoce composta por TF, ou seja, realizada dentro de 24 a 48 h após a exacerbação, sabe-se que esta é viável e eficaz e traz resultados positivos para a qualidade de vida, força muscular e redução da dispneia [17], porém ainda com estudos ainda não muito expressivos para confirmação de benefícios ampliados [18].

Evidências sugerem que estratégias de treinamento com exercício físico são capazes de aumentar a biodisponibilidade de ON e reduzir estresse oxidativo através da regulação positiva de vasodilatadores endógenos e aumento da capacidade antioxidante em pequenos e grandes vasos sanguíneos [22]. Foi demonstrado melhora na DMF independentemente da modalidade, duração e intensidade do treinamento físico [19]. Baseado no efeito do movimento passivo, uma nova forma de avaliação da função vascular tem sido relatada, a resposta da hiperemia reativa ao movimento passivo de membros inferiores [23]. A extensão dinâmica do joelho, mesmo que de maneira passiva, foi mostrada ser capaz de gerar aumento no fluxo sanguíneo do membro inferior de 3,3 vezes acima dos valores basais e atingiu o seu pico após 4-5 ciclos após o início do movimento [23]. Nesse sentido, há base fisiológica de

que o exercício ativo de membros inferiores resultaria em aumento de fluxo com maior expressão de ON que poderiam refletir na reatividade e remodelação vascular.

Este benefício vascular do exercício físico também tem se confirmado com resultados de melhora da função endotelial em pacientes com doença cardiovascular e metabólica [19], enquanto para os pacientes com DPOC as evidências são ainda insipientes. Dois estudos prévios avaliaram o efeito de um TF em pacientes com DPOC estáveis, porém não demonstraram mudanças significativas na função endotelial nestes pacientes [20,21]. O primeiro avaliou o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico em 24 pacientes com DPOC moderada na DMF em comparação com pacientes saudáveis pareados e não demonstrou diferença entre os grupos após a intervenção [21]. Enquanto o segundo avaliou o efeito de um TF composto por 48 sessões de treinamento de endurance e força muscular em pacientes com DPOC moderada a muito grave e demonstrou não haver melhora nos níveis de nitrito plasmático e rigidez arterial [20].

Adicionado a estes fatores, as estratégias propostas devem considerar uma implementação mais realística em cenários com poucos recursos com foco na comorbidade cardiovascular, conforme reforça a chamada da ONU de Reabilitação 2030 [24] de elevação de conhecimento e disponibilidade de estratégias de reabilitação de baixo custo e fácil implementação, principalmente em países de baixa e média renda.

Nesse sentido, o treino de resistência com faixas elásticas possibilita a realização de diversos exercícios com intensidade de resistência graduada de acordo com as cores [25], são portáteis, de fácil manutenção, baixo custo e viável para o ambiente restrito de um hospital e com estratégias que permitam sua eficácia. Esta estratégia de exercícios físicos, já foi utilizada em pacientes com DPOC estável [26] com desfechos positivos na melhora na capacidade funcional e na qualidade de vida. Adicionalmente, outros benefícios importantes na capacidade funcional, qualidade de vida, dispneia e força de extensão do joelho em

pacientes após a hospitalização por exacerbação da DPOC com este recurso utilizado no treinamento [27].

Frente ao impacto da exacerbação, seus comprometimentos vasculares e sistêmicos e a multicomorbidade da doença e a necessidade de ampliação de programas de reabilitação viáveis e de baixo custo nas doenças crônicas, o presente estudo teve como objetivo investigar o efeito do TF precoce de baixo custo com resistência elástica na função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada. Nossa hipótese é de que há benefício na função endotelial após o TF precoce de baixo custo com resistência elástica comparado aos pacientes do grupo controle. Espera-se, portanto, a contribuição com a sugestão de uma estratégia de intervenção mais acessível com efeitos na função cardiovascular.

MÉTODOS

Sujeitos

Vinte e dois pacientes com diagnóstico de EADPOC grave e internados no Hospital Universitário de 2017 a 2019 foram incluídos neste estudo prospectivo, randomizado, controlado e intervencional. O diagnóstico de DPOC foi confirmado após a espirometria pós-broncodilatador, a partir dos seguintes resultados: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito), em estágios II, III ou I (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ predito), em estágios II, III ou IV [6]. A EADPOC foi definida clinicamente como um evento com piora aguda dos sintomas respiratórios, com necessidade de terapia adicional e classificada como grave para aqueles pacientes que necessitam de hospitalização [6].

Os critérios de exclusão foram: pacientes usuários de drogas que causem dependência química, pacientes com alterações neurológicas e ortopédicas, pacientes em

uso de ventilação mecânica invasiva, instabilidade hemodinâmica, presença de angina instável, história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses, outras doenças pulmonares, pacientes com idade acima de 80 anos e os que não obtiverem o diagnóstico de DPOC após avaliação da função pulmonar, com valores de $VEF1/CVF > 0,7$ e $VEF1 > 80\%$ [6].

A ordem da alocação dos pacientes foi randomizada por meio da realização de um sorteio em site específico de randomização (www.randomizer.org). A cada novo paciente incluído no estudo foi realizada uma ligação para a central telefônica de randomização, onde uma pessoa de fora do projeto ficou responsável por ver qual grupo esse paciente deveria ser alocado. Foram distribuídos em grupos de acordo com reabilitação precoce ou não, compondo assim dois grupos: grupo de treinamento resistido (GR, n=11) e o grupo controle (GC, n=11).

As avaliações ocorreram durante a EADPOC nas primeiras 24 horas até 48 horas do início da administração da terapia padrão para EADPOC (broncodilatadores, anticolinérgicos, corticosteróides orais, oxigenoterapia e tratamento antibiótico)²⁵ no hospital Universitário de São Carlos e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos após 30 dias.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 46431415.0.0000.5504 e nº1.484.761/2016) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e do Hospital Universitário e registrado no www.clinicaltrials.gov (NCT03131752). Todos os participantes e/ou responsáveis foram informados dos objetivos do trabalho, consultados sobre a disponibilidade e consentimento para participar do estudo e assegurados do sigilo das informações individuais. Somente após assinatura do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido os participantes foram submetidos ao procedimento experimental.

Protocolo geral das avaliações

Todos os pacientes foram avaliados em dois momentos conforme descrição abaixo.

(1). Avaliação 1 (24-48 hrs após o início da terapia padrão para exacerbação da DPOC)

– **T0**: Foram obtidos dados de caracterização clínica e fisiológica, dispneia pela escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) e impacto da saúde pelo *COPD Assessment Test* (CAT). Os dados funcionais foram mensurados através da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DPTC6) e pelo *Duke Assessment Status Index* (DASI). A gasometria arterial, hemograma e a concentração sérica da proteína C reativa (PCR) foram mensuradas em repouso em ar ambiente ou suporte de O₂.

(2). **Avaliação 2 - T1**: Ocorreu após um dia da finalização do protocolo de TR no GR ou após 7 dias da primeira avaliação no GC. Foi realizada a avaliação da função endotelial em ambos os grupos.

Para confirmação diagnóstica e estadiamento da doença, foi realizado o teste de função pulmonar (espirometria) 30 dias após a alta hospitalar.

Função Endotelial

Foi realizada a avaliação não invasiva ultrassonográfica da artéria braquial (M-Turbo, Sonosite, Bottle, WA, EUA) para observar a vasodilatação mediada por fluxo (DMF) baseada na resposta da reatividade vasomotora endotélio-dependente de acordo com o que foi descrito anteriormente [1,5]. Foram realizadas imagens longitudinais em repouso supino para visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior para medir o diâmetro arterial e a velocidade do fluxo central (Doppler pulsado) com um probe de alta frequência (10 MHz) próximo a fossa antecubital no braço direito. Em seguida, a hiperemia reativa (HR) foi

induzida pela inflação a 200 mmHg por 5 minutos do manguito de pressão arterial posicionado no antebraço. Para avaliar a vasodilatação mediada por fluxo, o pico e a média da velocidade do fluxo sanguíneo foram mensurados nos primeiros 10s após a liberação do manguito, e a imagem da artéria braquial foi continuamente gravada (a uma taxa de 7,5 imagens/s) para o registro do diâmetro durante 3 minutos após a liberação do manguito [1].

As imagens foram gravadas digitalmente e posteriormente analisadas usando o software: *Brachial Analyzer for Research* (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA). Os valores de DMF em percentual e absolutos foram calculados usando os maiores valores médios obtidos em cada momento após a liberação da oclusão no antebraço em comparação com a média do diâmetro da artéria braquial antes da oclusão: $DMF (\%) = [(diâmetro\ basal - diâmetro\ pós-oclusão) / diâmetro\ basal \times 100]$; $DMF (mm) = (diâmetro\ pós-oclusão - diâmetro\ basal)$ [1,5]. Para realizar uma estimativa do shear stress (Shear Rate - SR), foi realizado o seguinte cálculo: $SR = 8 \times velocidade\ média\ do\ sangue\ (cm/s-1) / diâmetro\ do\ vaso\ (mm)$ [5]. A DMF normalizada pelo shear-rate foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $DMF (\%) / SR (s)$ [28].

Teste de Função Pulmonar

O teste de função pulmonar pela espirometria BreezeSuite (CPFS / D® Medgraphic, MGC Diagnostics Corporation, St. Paul, MN, EUA) foi realizado de acordo com recomendações técnicas, de aceitabilidade e reprodutibilidade da American Thoracic and European Respiratory Societies (ATS/ERS) [29]. Foram obtidos os valores de capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação $VEF1 / CVF$ [30].

Protocolo de Treinamento Resistido

O protocolo de reabilitação teve início um dia após a primeira avaliação, ou seja, no mínimo 48 horas após o início da terapia medicamentosa. Após randomização dos grupos, os pacientes pertencentes ao GC receberam apenas os cuidados usuais do hospital. Estes foram realizados uma única vez ao dia pelo fisioterapeuta da instituição que realiza prioritariamente exercícios respiratórios e mobilização/exercícios não sistematizados e sem resistência externa. Os pacientes do GR foram submetidos aos cuidados usuais e ao TR precoce deste estudo. O protocolo teve duração de 40 a 50 minutos e foi realizado uma vez ao dia, no período da tarde. Durante todo o protocolo, foi respeitada a FC submáxima (mulheres: $210 - \text{idade} \times 0,85$; homens: $220 - \text{idade} \times 0,85$), e a dispneia e fadiga de MMII na escala de Borg entre 4-6. Foi oferecido oxigênio suplementar em caso de necessidade (SpO_2 em repouso $<85\%$ ou redução de 5% durante o protocolo). O protocolo de treinamento resistido teve duração de 5-7 dias para todos os pacientes. Para aqueles pacientes que estavam internados e receberam alta antes desse período total de treino, deram continuidade ao tratamento nas dependências do laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar na Universidade Federal de São Carlos.

Para fornecer resistência durante o treinamento, foram utilizadas as faixas elásticas (TheraBand®) sendo a cor da faixa determinante da intensidade (amarelo como menor resistência e dourado como maior resistência) (figura 1). Além disso, foram seguidas as recomendações do fabricante para assepsia e armazenamento das faixas elásticas. Para evitar deformações plásticas durante o protocolo, os elásticos foram distendidos até o comprimento máximo de 20 vezes antes do primeiro uso [31].



Figura 1. Relação de cores das faixas elásticas de acordo com sua intensidade.

Um teste incremental de dez repetições máximas (10RM) foi utilizado para determinar a cor da faixa adequada para o treinamento de cada paciente. Os pacientes permaneciam sentados em uma cadeira em metal e estofada projetada para o estudo, com possibilidade de ajuste de altura e de encosto, permitindo apoio total das costas, os membros inferiores ficaram pendentes com quadril e joelhos em 90° de flexão (figura 2). Para o início do teste de 10 RM foi utilizada a faixa amarela. A cor do elástico determinada para o treinamento foi aquela de maior resistência que o paciente foi capaz de executar corretamente. Assim, os pacientes utilizaram esta cor de faixa elástica durante todas as sessões de TR.

Como a resistência elástica varia com o alongamento e a tensão inicial, e esse aspecto influencia na intensidade da resistência imposta, os pesquisadores mediram o comprimento para determinar o ponto ideal de fixação da faixa na cadeira, a fim de garantir um aumento de 100% no comprimento da faixa elástica durante seu alongamento. As faixas foram fixadas nos tornozelos dos pacientes por meio de uma caneleira e em um ponto ajustável na cadeira.



Figura 2. Cadeira ergonômica projetada para o estudo. Fonte: Acervo Próprio.

Foram realizadas dez repetições livres seguindo o ritmo de um metrônomo (45 sinais sonoros por minuto, com um total de 25 segundos para executar dez repetições) para a familiaridade do protocolo e aquecimento. Em seguida, os pacientes foram instruídos a executar a extensão do joelho em sua amplitude completa de movimento com um membro inferior (membro inferior dominante primeiro) com a faixa elástica, continuamente, seguindo o metrônomo (figura 3). Os pacientes realizaram três séries de dez repetições com intervalo mínimo de um minuto ou até que a FC retornasse aos valores basais. Se necessário, o paciente era corrigido quanto a falha na execução do movimento ou em possíveis compensações de movimento. Todas as sessões de treinamento foram realizadas com o paciente sentado na cadeira ergonômica e foi composta: período de aquecimento com 2 séries de 10 repetições de cada membro sem resistência elástica, treinamento com resistência elástica com três séries de 10 repetições para cada membro, alongamento e relaxamento de membros inferiores e superiores, totalizando a sessão em 40-50 minutos por dia.



Figura 3. Realização da extensão de joelho completa no Protocolo de Treinamento resistido com faixas elásticas. Fonte: Acervo próprio.

Análise Estatística dos dados

O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando o software G*Power, versão 3.1.9.2, considerando uma das principais variáveis de desfecho, a DMF. O cálculo foi realizado em uma análise *a priori* baseado em um estudo prévio (valores médios e desvios padrão da variação absoluta da DMF) [32]. O estudo avaliou os efeitos de um treinamento aeróbico intervalado e a associação entre o treinamento aeróbico ao treino de resistência na reatividade vascular em pacientes com insuficiência cardíaca (Variação absoluta da DMF, Pré Treinamento 0.45 ± 0.15 vs 0.44 ± 0.24 mm - Pós Treinamento 0.51 ± 0.18 vs 0.72 ± 0.2 mm). O cálculo associado com poder de 80% intervalo de confiança de 95% em grupos de tamanho igual, estimou 22 pacientes, distribuídos em dois grupos com 11 pacientes cada.

Os dados foram analisados pelo software SigmaPlot para Windows versão 11.0 (SyStat Software, Inc., San Jose, CA). O teste de Shapiro Wilk analisou a distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm DP e mediana (interquartis) e variáveis categóricas foram definidas em porcentagens. Para a comparação entre os grupos

no momento basal (T0) foi utilizado o teste t independente ou o teste de Mann-Whitney para os dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado. Para as análises da função endotelial entre momentos (intragrupo) e entre os grupos (intergrupo) foi utilizado o teste de variância ANOVA two-way. Todas as análises ocorrem com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Sessenta e oito pacientes com EADPOC foram triados para o estudo, porém 42 não foram incluídos no protocolo do estudo: 10 foram excluídos por não aceitarem participar e 10 tinham outras doenças respiratórias concomitantes, 7 devido condições neurológicas/ortopédicas que impediram a participação no protocolo requerido, 7 foram excluídos pois eram exacerbações recorrentes e já tinham sido avaliados antes, 5 foram excluídos por estarem em ventilação mecânica e/ou instabilidade hemodinâmica e 3 por não estarem dentro do prazo requerido para a primeira avaliação. Além disso, 26 pacientes foram randomizados e iniciaram o protocolo de estudo, porém somente 22 finalizaram todos os procedimentos e protocolos. As características clínicas e fisiológicas, comorbidades, função pulmonar, e medicação em uso dos pacientes estão demonstradas na tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para as variáveis antropométricas, clínicas, de função pulmonar, presença de comorbidades e medicação em uso no início do estudo, demonstrando que os dois grupos estavam pareados após a randomização. Os pacientes tinham na maioria DPOC moderada e houve um balanço entre os gêneros nos grupos e entre eles. A maioria dos pacientes faziam uso de oxigênio suplementar no momento da primeira avaliação. Além disso, eles tinham o mesmo perfil de medicação na internação.

Tabela 1. Características basais dos grupos controle e treinamento.

<i>Parâmetros Clínicos e Fisiológicos</i>	<i>GC (n=11)</i>	<i>GR (n=11)</i>	<i>p valor</i>
Idade, anos	66,9 ± 6,6	65,5 ± 9,9	0,68
Gênero Masculino, n (%)	7 (64)	4 (36)	0,57
IMC, kg/m ²	26,1 ± 5,7	26,1 ± 5,7	0,94
Exacerbações, n/ por ano	1,3 ± 0,6	1,7 ± 1,3	0,35
Tabagismo, ex/atual (%)	9 (82)/2 (18)	6(55)/5(45)	0,37
Anos-Maço	59,9 ± 43,0	65,7 ± 55,1	1,00
FC, bpm	90,5 ± 14,3	93,4 ± 23,4	0,72
FR, rpm	22,5 ± 3,9	21,8 ± 4,4	0,72
PAS, mmHg	131,0 ± 20,3	133,2 ± 22,5	0,81
PAD, mmHg	79,0 ± 13,8	77,7 ± 10,6	0,81
SpO ₂ , %	91,4 ± 1,8	92,3 ± 3,1	0,41
PaO ₂ , mmHg	63,6 ± 25,2	66,8 ± 9,0	0,16
PaCO ₂ , mmHg	43,9 ± 14,3	47,1 ± 8,4	0,55
PCR, mg/dl	8,3 ± 8,0	4,3 ± 4,7	0,27
O ₂ , suplementar, n (%)	7 (64)	9 (82)	0,61
Leucócitos,	9899,1 ± 3062,3	9644,5 ± 3477,2	0,76
Eosinófilos	236,5 ± 410,6	135,4 ± 137,4	0,62
mMrC	3 (2,25-3)	2 (2-3)	0,10
CAT	19,9 ± 10,5	28,1 ± 7,5	0,05
<i>Parâmetros Funcionais</i>			
DASI	24,2 ± 11,4	24,5 ± 16,6	0,69
DPTC6, metros	370,8 ± 266,5	212,5 ± 92,9	0,09
DPTC6, predito (%)	57,8 ± 36,9	36,6 ± 15,4	0,10
<i>Principais Comorbidades, n (%)</i>			
Hipertensão Arterial Sistêmica	5 (45)	7 (64)	0,24

Diabetes Tipo 2	3 (27)	1 (9)	0,61
<i>Função Pulmonar</i>			
VEF ₁ /Capacidade Vital Forçada	0,61 ± 0,17	0,62 ± 0,13	0,79
VEF ₁ , % predito	56,7 ± 14,4	46,4 ± 14,4	0,11
Estágio GOLD DPOC II, n (%)	7 (64)	4 (36)	0,32
Estágio GOLD DPOC III, n (%)	3 (27)	6 (55)	0,08
Estágio GOLD DPOC IV, n (%)	0 (0)	1 (9)	0,57
<i>Medicações, n (%)</i>			
Terapia Antibiótica	11 (100)	11 (100)	0,95
Beta agonista de curta duração (saBa)	8 (73)	10 (91)	0,25
Beta agonista de longa duração (laBa)	0 (0)	3 (27)	0,37
Anticolinérgicos (saMa and laMa)	9 (82)	9 (82)	0,34
Corticosteroides Sistêmicos (CSs)	11 (100)	10 (91)	0,87
Hipertensão Arterial Sistêmica	5 (45)	7 (64)	0,05

Notas: Dados apresentados em média ± DP ou mediana (interquartile). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; FC, frequência cardíaca;; FR, frequência respiratoria; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; sPO₂, saturação de oxigênio; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PCR, proteína C-reativa; mMrC, escala modificada do Medical Research Council; CAT, Teste de Avaliação no DPOC; DPTC6, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro Segundo; laBa, Long-acting Beta2-Agonist; SCs, Systemic Corticosteroids; laMa, Long-acting Anticholinergics; saBa, Short-acting Beta2-agonist; saMa, Short-acting Anticholinergics.

Nenhum evento adverso foi registrado durante o TR com as faixas elásticas. Dos 11 pacientes que realizaram o protocolo de treinamento 3 deles continuaram o protocolo no laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, pois receberam alta hospitalar antes da finalização do treinamento em ambiente hospitalar.

A ANOVA two-way foi conduzida para examinar o efeito do momento (efeito T0 e T1) e dos grupos (GC vs GR) nas variáveis de função endotelial (tabela 2). Esses achados sugerem que houve uma melhora significativa na função endotelial após a reabilitação precoce com treinamento resistido com faixas elásticas nos pacientes em AECOPD grave.

Tabela 2. Efeito do treinamento resistido na Função endotelial entre T0 e T1 para o GR e GC.

	Grupo Controle		Grupo Treinamento		<i>p</i> grupo	<i>p</i> momentos	<i>p</i> interação
	T0 (n=11)	T1 (n=11)	T0 (n=11)	T1 (n=11)			
Diâmetro Basal, mm	4,55 ± 0,64	4,26 ± 0,54	4,24 ± 0,67	3,95 ± 0,68	0,114	0,130	0,998
DMF, mm	0,23 ± 0,11	0,07 ± 0,13	0,19 ± 0,07	0,30 ± 0,21	0,037	0,569	0,003
DMF, %	4,42 ± 2,09	1,61 ± 3,18	4,55 ± 1,77	7,84 ± 5,77	0,005	0,826	0,007
Fluxo Basal, cm/sec	87,99 ± 30,34	55,78 ± 14,27	71,93 ± 18,20	62,47 ± 14,67	0,452	0,002	0,072
Fluxo de HP, cm/sec	98,66 ± 22,27	76,22 ± 19,48	87,42 ± 24,22	79,64 ± 28,36	0,589	0,042	0,313
<i>Shear-rate, s</i>	82,58 ± 30,97	59,89 ± 24,01	74,92 ± 31,52	69,32 ± 43,44	0,930	0,166	0,399
FMD normalizada	0,06 ± 0,04	0,04 ± 0,06	0,07 ± 0,02	0,15 ± 0,13	0,016	0,213	0,022

Notas: Dados apresentados em média ± DP. Abreviações: EADPOC: exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica; mm: milímetro; DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; HR: hiperemia reativa; %: mudança relativa em porcentagem.

A função vascular avaliada pela variável DMF mostrou resultados significativamente diferentes entre os grupos e momentos. Na comparação entre os grupos GC e GR, foram observadas diferenças para as variáveis DMF relativa e absoluta no momento T1, com maiores valores no GR ($1,61 \pm 3,18\%$ vs $7,84 \pm 5,77\%$, $p < 0,001$) e ($0,07 \pm 0,13\text{mm}$ vs $0,30 \pm 0,21\text{mm}$, $p < 0,001$), respectivamente. No GR, maiores valores da DMF relativa foram observados após a reabilitação pulmonar precoce comparado ao T0 ($4,55 \pm 1,77\%$ vs $7,84 \pm 5,77\%$, $p = 0,037$). Já no grupo controle foi verificada uma diferença significativa entre os momentos T0 e T1 para a DMF absoluta, com redução da função endotelial no T1 ($0,23 \pm 0,11\text{mm}$ vs $0,07 \pm 0,13\text{mm}$, $p = 0,012$).

Já em relação a variável de DMF normalizada, que é expressa pela relação da DMF em porcentagem pelo *shear stress*, houve diferença entre os grupos GC e GR. No grupo GR, foi verificada uma melhora da DMF normalizada após a reabilitação pulmonar precoce com TR, quando comparado ao momento da primeira avaliação T0 ($0,07 \pm 0,02$ vs $0,15 \pm 0,13$, $p = 0,01$). Além disso, foi observada uma diferença significativa entre o GC e GR no momento T1, com maiores valores para o GR ($0,04 \pm 0,06$ vs $0,15 \pm 0,13$, $p = 0,001$).

Em relação ao pico de fluxo basal e de hiperemia (cm/s) houve um comportamento parecido entre os dois grupos. Foi identificada diferença nos fluxos entre o momento T0 e T1 para os dois grupos. Sendo que no momento T1 foi encontrada uma diminuição dos picos de fluxo basal e hiperemia para o GC e GR ($p = 0,002$ e $p = 0,04$, respectivamente). Em relação ao *shear stress* não foi observada diferença entre os grupos e momentos.

A figura 4 evidencia os resultados em média do delta (T1-T0) para a variável DMF % ($p = 0,006$) entre os grupos estudados. A figura 5 mostra o comportamento nos valores individuais da DMF relativa entre os grupos.

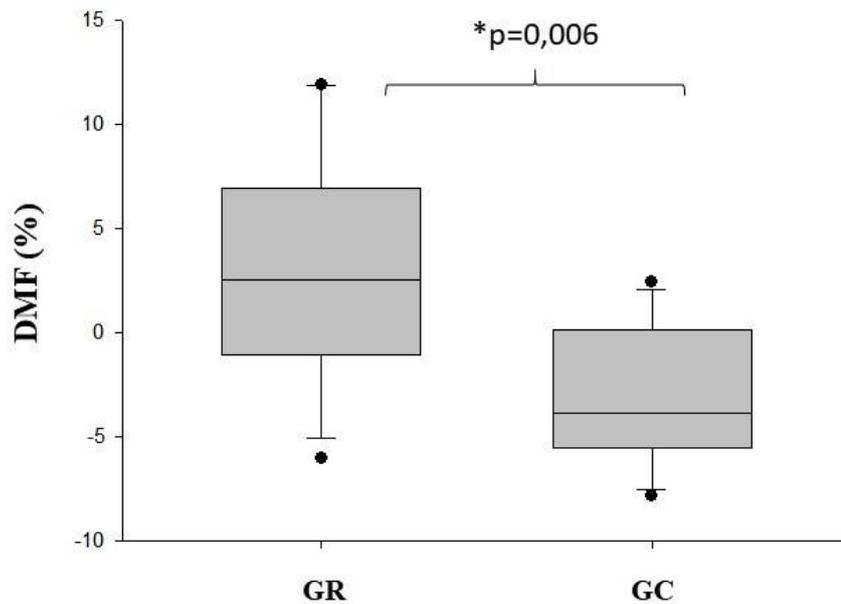


Figura 4. Diferença entre o delta (T1-T0) da Dilatação Mediada pelo Fluxo nos grupos controle (GC) e treinamento resistido (GR).

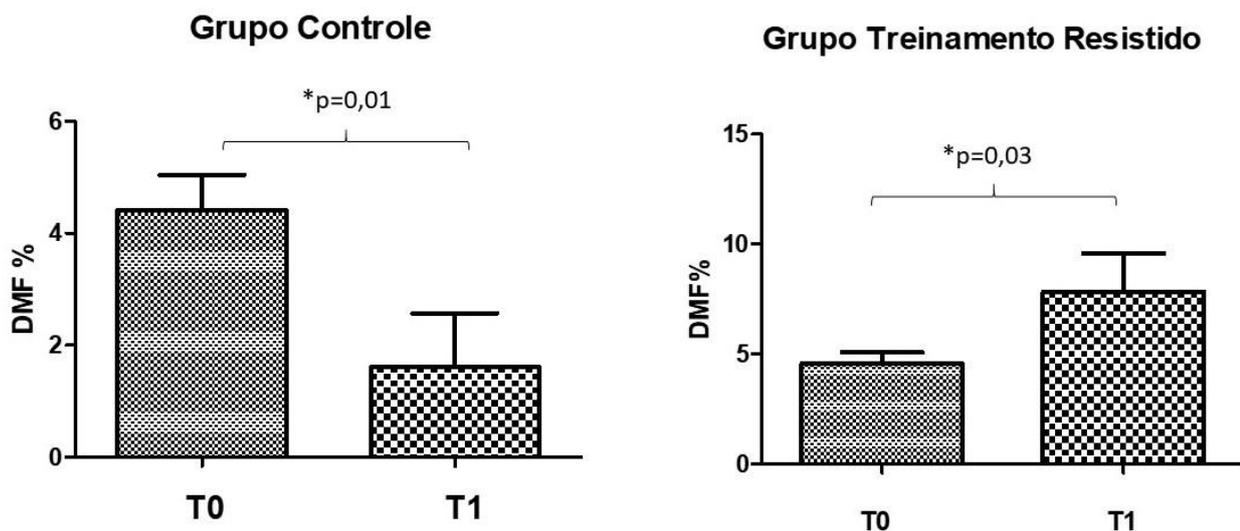


Figura 5. Comportamento nos valores da reatividade vascular periférica relativa (DMF %) no grupo controle (GC) e no grupo Treinamento resistido (GR) entre os momentos T0 e T1.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar o efeito do TR precoce de baixo custo com resistência elástica na função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada hospitalizados. Os principais achados do estudo foram que os pacientes com DPOC exacerbada que realizaram um protocolo de TR de curta duração com resistência elástica durante a hospitalização apresentaram melhora significativa da função endotelial avaliada pela medida da DMF da artéria braquial, quando comparados ao grupo controle que recebeu apenas os cuidados usuais durante a hospitalização.

O treinamento físico tem sido considerado o principal componente da Reabilitação Pulmonar pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* [33]. Mesmo em pacientes com DPOC grave, as melhorias na função do músculo esquelético após o treinamento de exercício estão associadas a ganhos na capacidade de exercício, apesar a ausência de alterações na função pulmonar [34]. Porém o treinamento físico pode resultar em outros efeitos positivos como a melhora na função cardiovascular [35]. Em relação a modalidade de exercício proposta, foi aplicado exercício com resistência externa sendo este a depender de sua intensidade, associado a menor resposta cardiorrespiratória em comparação ao exercício aeróbico [35]. Ou seja, o exercício resistido impõe menor nível de consumo de oxigênio e ventilação minuto de maneira intervalada, o que leva a menor dispneia durante o exercício. No cenário clínico, isso torna o exercício resistido mais atrativo e uma opção viável para indivíduos com DPOC avançada, o mostra ser uma opção de treinamento durante as exacerbações [37]. Durante as hospitalizações por exacerbação da DPOC, a RP composta de treinamento resistido já foi demonstrada ser segura e viável [17], mesmo em início do tratamento agudo, sem haver piora no processo inflamatório [37]. Este aspecto deve ser ressaltado, em nosso estudo nenhum dos pacientes treinado apresentou intercorrência durante e após o treino resistido aplicado.

Não identificamos na literatura estudos com a mesma metodologia que utilizasse o treino com resistência de faixas elásticas durante o período de hospitalização por EADPOC. Por outro lado, estudos prévios, durante a fase de estabilidade clínica, avaliaram como positivo o efeito de uma reabilitação com faixas elásticas nos pacientes com DPOC. O treinamento de resistência elástica tem se destacado pelo seu baixo custo, praticidade e fácil aplicação em ambiente hospitalar [38].

Uma revisão recente demonstrou que o treinamento com faixas elásticas melhora potencialmente a força muscular e tem um efeito semelhante na melhora da capacidade de exercício, da qualidade de vida e da dispneia em pacientes com DPOC, quando comparado ao de resistência convencional com pesos [39]. Além disso, estudos já demonstraram efeitos positivos do treinamento de resistência elástica em pacientes com DPOC na modulação autônoma cardíaca, indicando uma melhora da função autônoma parassimpática [40] e na resposta à inflamação e na redução de citocinas pró inflamatórias [41]. Murphy et al (2005) [42] demonstrou melhora na capacidade de exercício e qualidade de vida, e redução da dispneia e do número de exacerbações subsequentes após reabilitação precoce composta por treinamento domiciliar aeróbico e de resistência leve com faixas elásticas iniciada após a alta hospitalar de pacientes com DPOC exacerbado.

Há, portanto, evidência de que o treinamento resistido de baixa intensidade é capaz de promover ajustes cardiovasculares positivos, ao promover maior biodisponibilidade de óxido nítrico no tecido vascular [43]. Sabe-se que a reduzida responsividade pelo estímulo vasodilatador derivado do endotélio é indicativo da disfunção endotelial e comumente o resultado da perda de equilíbrio entre a produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras derivadas do endotélio [22]. Diversos fatores são responsáveis por essa disfunção endotelial, como o aumento de fatores hormonais, citocinas pró-inflamatórias e aumento do estresse oxidativo [44]. Todos esses estímulos culminam com aumento da

produção de espécies reativas de O₂ (EROs) e ânion superóxido, a qual diminuem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). A repercussão negativa na expressão e no favorecimento ao desacoplamento da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) causa disfunção vascular [44]. Sendo que a disfunção vascular já está bem evidenciada na DPOC crônica e exacerbada [11-13].

Evidências crescentes sugerem que o TF melhora a estrutura vascular e a biodisponibilidade de ON e reduz os fatores de risco de doenças cardiovasculares [45]. Uma revisão recente demonstrou que o TF pode contribuir para um aumento significativo da DMF independentemente da modalidade, duração ou intensidade do treinamento [19], evidenciando a avaliação da DMF uma medida valiosa para determinar a eficácia da atividade física ou TF [46]. Além disso, já foi evidenciado melhora na DMF para TF resistido e aeróbico tanto em programas de curto como de longo prazo [47,48].

O aumento do shear stress endotelial induzido pelo exercício físico é um estímulo chave para aumentar a expressão de genes antiaterogênicos (eNOS) e diminuir genes pró-aterogênicos (endotelina 1), sugerindo esse mecanismo como responsável pelo aumento da biodisponibilidade de ON no treinamento de exercício [19]. Além disso, diferentes tipos de aumento de fluxo sanguíneo (*shear stress*) são gerados durante diversos tipos de exercício físico. Exercícios que estimulam o fluxo anterógrado levam ao aumento da DMF pelo aumento da expressão da eNOS e diminuição da endotelina 1, enquanto os que estimulam o fluxo retrógrado agem de forma inversa [49].

Para exercícios resistidos de moderada intensidade, um estudo demonstrou que houve aumento na DMF em que foi especulado que esse exercício induz um padrão de fluxo predominantemente anterógrado, levando ao aumento da biodisponibilidade de ON [49]. Neste tipo de exercício, os efeitos mecânicos da contração muscular durante os treinamentos físicos contribuem para um estresse de cisalhamento oscilatório agudo, como um estímulo

principal para adaptações e liberação de ON. Enquanto, no exercício resistido de alta intensidade já foi demonstrado que há uma redução da DMF, sendo que dois mecanismos parecem estar associados a esse decréscimo da função endotelial, o redirecionamento do fluxo sanguíneo e aumento do fluxo sanguíneo retrógrado.

Durante o exercício de resistência, a ativação progressiva das fibras musculares (quantificação das fibras) é maior à medida que a intensidade aumenta [50]. Nesse sentido, maior recrutamento muscular no protocolo de alta intensidade aumenta a demanda de fluxo sanguíneo para membros ativos. Desta forma, a secreção de endotelina 1 é elevada nos membros não ativos durante o exercício para redirecionar o fluxo sanguíneo para músculos recrutados ativos [51]. Sendo que este efeito parece ser agudo, uma vez que o exercício de resistência reduz cronicamente os níveis de endotelina-1 [51], o que justificaria nossos resultados de melhora da função endotelial, mesmo que no momento da avaliação T1 os dois grupos tinham comportamento de fluxo e *shear stress* parecidos. Porém esse efeito crônico do exercício ao longo dos dias durante o treinamento no GR poderia ter refletido na melhora da DMF.

Em relação à DPOC, as informações são limitadas e conflitantes. Alguns estudos demonstraram que a função endotelial está associada ao nível de atividade física e a capacidade de exercício [11,52]. Porém apenas três estudos prospectivos com reabilitação em pacientes com DPOC na fase estável com desfechos vasculares foram conduzidos. Gelinas et al. [21] analisaram o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico em 24 pacientes com DPOC moderada em comparação com pacientes saudáveis pareados. Estes autores demonstraram que 8 semanas de treinamento aeróbico resultaram em melhor a aptidão cardiorrespiratória e a pressão arterial na DPOC, porém sem efeito sobre a DMF. O outro estudo avaliou o efeito de um TF composto por 48 sessões de treinamento de *endurance* e força muscular em pacientes com DPOC moderada a muito grave, porém demonstrou que o

TF proposto não alterou a função endotelial (níveis de nitrito plasmático) e a rigidez arterial [20]. Acreditamos que a melhora na função endotelial observada no nosso estudo envolveu o efeito do protocolo proposto, uma vez que ele era composto não só de exercícios de resistência elástica, mas do aquecimento, alongamento e relaxamento. Esse estímulo sistematizado e repetido pelos dias da hospitalização, pode ter sido capaz de aumentar o fluxo sanguíneo e consequente *shear stress* nas superfícies endoteliais para estes pacientes que geralmente ficam restrito ao leito devido a piora do estado geral de saúde e aumento da dispneia. Além disso, há de se considerar que pacientes com DPOC têm uma piora da função endotelial no momento exacerbado comparado aos estáveis [12,13], sendo que o estímulo gerado pelo protocolo por mais que seja em curto período tenha sido suficiente para um efeito no endotélio que se encontra mais prejudicado, e, portanto, mais susceptível a modificações.

Um único estudo recente, que foi publicado enquanto este foi conduzido, demonstrou efeito positivo na DMF em pacientes com DPOC estável após um protocolo de treinamento aeróbico de moderada intensidade (60-70% da frequência cardíaca máxima) em 10 pacientes duas vezes por semana durante 8 semanas [53]. Este estudo corrobora com os nossos achados que, além de observar melhora na DMF%, não apresentaram diferença no diâmetro basal entre os grupos e momentos. Este achado está de acordo com uma meta-análise publicada por Early et al. [19], que incluiu 66 estudos de intervenções de treinamento físico que melhoraram significativamente a DMF da artéria braquial, porém também não observaram diferença no diâmetro basal tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doenças cardiovasculares e metabólicas.

Adicionalmente, mais investigações deverão ser conduzidas no intuito de verificar possíveis fenótipos mais responsivos a intervenção bem como possíveis fatores influenciadores a esta responsividade. Neste estudo, as alterações nos valores individuais de

DMF% foram significativos entre os grupos e a maioria dos pacientes no GR apresentou melhora após o protocolo, porém alguns pacientes foram menos responsivos. Enquanto no grupo controle nós pudemos observar que a maioria dos pacientes apresentou piora acentuada da DMF %, e alguns poucos apresentaram uma ligeira melhora. Não há como descartar um possível efeito da melhora clínica ocorrida com o passar do tempo e mesmo sobre comportamento dos pacientes quanto a atividade física/mobilidade ao longo dos dias de internação.

Apesar dos aspectos positivos, este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, apenas um método para avaliação da função endotelial foi usado, e a dilatação independente do endotélio não foi mensurada e, portanto, as alterações na estrutura arterial e no músculo liso não foram avaliados. Segundo, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, apesar dos efeitos positivos já identificados para o GR. Terceiro, não foi possível avaliar outros desfechos importantes no T0 e T1, como os marcadores inflamatórios, que poderiam nos ajudar na interpretação dos resultados.

Acreditamos que ainda há muito a aprender sobre os benefícios da reabilitação hospitalar, e a literatura ainda é escassa no que diz respeito aos efeitos do TF em ambiente hospitalar para pacientes com DPOC exacerbada. Até o momento pode-se dizer que poucos pesquisadores se propuseram a investigar o efeito de um TF em desfechos cardiovasculares, como a função endotelial. Por esta razão, mais estudos são necessários, principalmente com foco na reabilitação precoce e em intervenção de baixo custo, objetivando a implementação mais pragmática em cenários com poucos recursos, com foco na comorbidade cardiovascular e reforçando a chamada da ONU de Reabilitação 2030, para elevação de conhecimento e disponibilidade de estratégias de reabilitação de baixo custo e fácil implementação, principalmente em países de baixa e média renda, como o Brasil.

CONCLUSÃO

A implementação de TF precoce com resistência elástica resultou em melhor função endotelial em pacientes com DPOC gravemente exacerbados. O importante potencial deste resultado vascular em refletir melhores desfechos cardiovasculares merece investigações futuras. Reforça-se que este cuidado integrativo com ênfase na saúde vascular é imperativo ao manejo dos pacientes com DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Anderson, T. J. & Phillips, S. A. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **57**, 497–509 (2015).
2. Leung, D. Y., & Leung, M. (2011). Non-invasive/invasive imaging: Significance and assessment of coronary microvascular dysfunction. *Heart*, **97**(7), 587–595. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.183327>
3. Ras, R. T., Streppel, M. T., Draijer, R. & Zock, P. L. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **168**, 344–351 (2013).
4. Pinto-Plata, V. M. *et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* **131**, 37–43 (2007).
5. Thijssen, D. H. J. *et al.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur. Heart J.* **40**, 2534–2547 (2019).
6. Singh, D. *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* **53**, (2019).
7. World Health Organization. Programmes and projects: Chronic Respiratory Diseases: Burden of COPD Web page. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
8. McGarvey, L. P., John, M., Anderson, J. A., Zvarich, M., & Wise, R. A. (2007). Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: Operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*, **62**(5), 411–415. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.072348>.
9. Sin, D. D., & Man, S. F. (2005). Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*, **2**(1), 8–11. <https://doi.org/10.1513/pats.200404-032MS>

10. Kunisaki, K. M. *et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **198**, 51–57 (2018).
11. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1194–1204.
12. Ozben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Celikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010; 38(1):1-7.
13. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, Crookshank A, Gaughan JP, Kashem MA, Bove & Gerard AA, Criner J. Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Impairs Flow and Nitroglycerin-Mediated Peripheral Vascular Dilation, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011; 8(2): 60-65.
14. Casaburi R, ZuWallack R: Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1329–35
15. Nici L, Donner C, Wouters E et al: American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173: 1390–413
16. Pitta F, Troosters T, Probst VS et al: Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*, 2008; 134: 273–80.
17. He M, Sue Y, Wang LM, et al. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*, v. 21, p. 806-12, 2015.
18. Knaut C, Mesquita CB, Caram LMO, Ferrari R, Dourado VZ, Godoy I, Tanni SE. Assessment of Aerobic Exercise Adverse Effects during COPD Exacerbation Hospitalization. *Canadian Respiratory Journal*, Vol 2017.
19. Early, K. S., Stewart, A., Johannsen, N., Lavie, C. J., Thomas, J. R., & Welsch, M. (2017). The effects of exercise training on brachial artery flow-mediated dilation: A meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 37(2), 77–89. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000206>
20. Pereira de Araujo, CL, Pereira Reinaldo, G, Foscarini, BG, Ferreira Schneider, B, Moraes Menezes, VJ, Dal Lago, P. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int.* 2020; 25:e1820.

21. Gelinas JCG, Lewis NC, Harper MI, et al. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol* 2017; 102: 1548–1560.
22. Shane A. Phillips, Abeer M. Mahmoud, Michael D. Brown, Jacob M. Haus. Exercise Interventions and Peripheral Arterial Function: Implications for Cardio-Metabolic Disease, *Progress in Cardiovascular Diseases*. 57(5), 2015; 521-534.
23. Trinity JD & Richardson RS. Physiological Impact and Clinical Relevance of Passive Exercise/Movement. *Sports Med*. 2019; 49(9): 1365–1381. doi:10.1007/s40279-019-01146-1.
24. Rehabilitation 2030: A Call for Action. 2017; Executive Boardroom, WHO Headquarters. Meeting Report.
25. Martins WR, Carvalho RS, Silva MS, Blasczyk JC, Araújo JA, Do Carmo J, Rodacki AL, De Oliveira RJ. Mechanical evaluation of elastic tubes used in physical therapy. *Physiother Theory Pract*, v. 30, n. 3, p. 218-22, 2014.
26. Alison JA, Mckeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal exercise equipment effective? *J Thorac Dis*, v. 6, n. 11, p. 1606-14, 2014.
27. Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med*, v. 99, n. 10, p. 1297-302, 2005.
28. Pyke, K. E. & Tschakovsky, M. E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. *J. Physiol*. **568**, 357–369 (2005).
29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2005 Aug; 26(2):319-38.
30. Pereira CAC. Espirometria. In: *Diretrizes para Testes de Função Pulmonar*. J Bras Pneumol. 2002;28(3):1-82
31. Nyberg A, Saey D, Martin M, Maltais F. Muscular and functional effects of partitioning exercising muscle mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16(1):1–10.
32. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, et al. Effects of Interval Cycle Training With or Without Strength Training on Vascular Reactivity in Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure* 2011. (1); 17;7.
33. Spruit MA, Singh SJ, Garvery C, ZuWallack R, Nici L, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in

- Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and critical care medicine*, 2013, 168, 13-64.
34. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004; 125:2021–2028.
 35. Gale NS, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulm Med* 2011; 11:20
 36. Probst VS, Troosters T, Pitta F, Decramer M, Gosselink R. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:1110– 118.101.
 37. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Gosselink R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1072–1077.
 38. Lima FF, Camillo CA, Gobbo LA, et al. Resistance training using low cost elastic tubing is equally effective to conventional weight machines in middle-aged to older.
 39. Lima FF, Cavalheri V, Silva BSA, et al. Elastic Resistance Training Produces Benefits Similar to Conventional Resistance Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*, (2020) 100; 11: 1891–1905. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa149>
 40. Ana Laura Ricci-Vitor et al. Elastic tubing Resistance Training and Autonomic Modulation in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BioMed Research International* (2018); 9573630:9.
 41. Silva BSA, Lira FS, Rossi FE, Ramos D, Uzeloto JS, Freire APCF, Lima FF, Gobbo LA and Ramos EMC (2018) Inflammatory and Metabolic Responses to Different Resistance Training on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Control Trial. *Front. Physiol.* 9:262. doi: 10.3389/fphys.2018.00262.
 42. Murphy N, Bell C and Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonar rehabilitation. *Respiratory Medicine* (2005) 99, 1297–1302
 43. Macedo FN, Mesquita TR, Melo VU, Mota MM, Silva TL, Santana MN, Oliveira LR, Santos RV, Miguel Dos Santos R, Lauton-Santos S, Santos MR, Barreto AS, Santana-Filho VJ. Increased Nitric Oxide Bioavailability and Decreased Sympathetic Modulation Are Involved

- in Vascular Adjustments Induced by Low-Intensity Resistance Training. *Front Physiol.* (2016) 28;7:265.
44. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidase: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc Res.* 2005; 65: 16 – 27.
 45. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation.* 2010; 122 (12): 1221-1238.
 46. Green DJ, O’Driscoll G, Joyner MJ, Cable NT. Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? *J Appl Physiol.* 2008; 105 (2): 766-768.
 47. Allen JD, Geaghan JP, Greenway F, Welsch MA. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35 (5): 847-853.
 48. Swift DL, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of different doses of aerobic exercise training on endothelial function in postmenopausal women with elevated blood pressure: results from the DREW study. *Br J Sports Med.* 2012; 46 (10): 753-758.
 49. Tinken, T. M., Thijssen, D. H., Hopkins, N., Black, M. A., Dawson, E. A., Minson, C. T., et al. (2009). Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension* 54, 278–285. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.13 4361.
 50. Okamoto, T., Masuhara, M., and Ikuta, K. (2008). Relationship between plasma endothelin-1 concentration and cardiovascular responses during high-intensity eccentric and concentric exercise. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 28, 43–48. doi: 10.1111/j.1475-97X.2007.00775.xOkamoto et al., 2008
 51. Maeda, S., Miyauchi, T., Iemitsu, M., Sugawara, J., Nagata, Y., and Goto, K. (2004). Resistance exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in healthy young humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 44(Suppl. 1), S443–S446.
 52. Kabbach ZK, Heubel AD, Goulart CL, Di Lorenzo VAP, Phillips SA, Borghi-Silva A, Mendes RG. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports.* (2021) 11:461.
 53. Merlo C, Bernardi E, Bellotti F, et al. Supervised exercise training improves endothelial function in COPD patients: a method to reduce cardiovascular risk? *ERJ Open Res* 2020; 6: 00304-2019 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00304-2019>]

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

- A capacidade de exercício está associada à função endotelial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em exacerbação grave da doença. A função endotelial demonstrou ser maior com a maior distância percorrida no TC6.
- Há um ponto de corte para a função endotelial capaz de discriminar fenótipos exacerbadores graves e não exacerbadores durante a EADPOC com menor capacidade de exercício para pacientes com o pior perfil de DMF ($\leq 0,2$ mm e $\leq 4,36\%$).
- O estímulo do exercício físico imposto por meio do treinamento com resistência elástica realizado durante a hospitalização é capaz de resultar em melhor função endotelial de pacientes com DPOC.
- Esses resultados destacam um possível e valioso potencial das estratégias de reabilitação pulmonar com foco na melhoria da capacidade de exercício que podem se traduzir em benefícios para o risco cardiovascular.
- Este estudo também enfatiza a necessidade de atenção mais integrativa para a população de pacientes com DPOC com olhar voltado as comorbidades cardiovasculares.
- O importante potencial dos resultados de desfechos endoteliais em refletir melhores desfechos cardiovasculares merece investigações futuras. Reforça-se que este cuidado integrativo com olhar a saúde vascular é imperativo ao manejo dos pacientes com DPOC.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada e na coexistência da insuficiência cardíaca e o suporte ventilatório não invasivo: Investigação do impacto sobre a função endotelial e autonômica cardíaca e análise da relação dos desfechos cardiovasculares com aspectos clínicos e funcionais.

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: RENATA GONÇALVES MENDES

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____, fui convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos e na Santa Casa de Misericórdia, e voluntariamente concordo em participar do referido projeto.

A pesquisa tem por finalidade avaliar a influência da doença pulmonar obstrutiva crônica isolada ou em conjunto com a doença cardíaca (insuficiência cardíaca) sobre a função dos vasos sanguíneos e do sistema nervoso do coração em pacientes que estão em fase de descompensação da doença e, investigar a possível influência dos resultados de exames de sangue e de outros exames (estado inflamatório, gasometria, ecocardiografia, dispneia, força muscular, qualidade de vida e função pulmonar). Além disso, a pesquisa irá avaliar a influência da aplicação da ventilação com máscara também nos vasos sanguíneos e do sistema nervoso autonômico do coração.

Serei submetido a uma avaliação inicial para coleta dos meus dados pessoais, idade, peso, altura, hábitos de vida diária e medicações em uso. Responderei algumas perguntas de questionários para avaliar a minha falta de ar (Escala do Medical Research Council), a influência da doença na minha vida cotidiana (Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória, Medida da Independência Funcional), estado psicológico (Mini Mental) e meu condicionamento físico (Questionário de Duke).

Além disso, serei submetido a testes de avaliação da força muscular dos ombros e joelhos (dinamômetro MicroFet), e dos músculos respiratórios (manovacuômetro) pela medida da pressão inspiratória e expiratória máxima. Além disso, serei submetido a avaliação da função do meu pulmão (espirometria) e do meu coração (ecocardiograma) e a exames de sangue. A quantidade de oxigênio, a pressão arterial, a frequência respiratória e o eletrocardiograma também serão monitorados durante as avaliações. Os meus batimentos cardíacos serão registrados por uma cinta colocada no meu tórax e a avaliação da função dos meus vasos sanguíneos será realizada por um ultrassom localizado na pele do braço antes e após a insuflação de um manguito no antebraço além de um sensor colocado na minha pele para medir a velocidade do sangue pelas artérias. Finalmente, receberei um suporte ventilatório não invasivo por meio de uma máscara por um período mínimo de 30 minutos e máximo de 1 hora. Durante a realização das avaliações e intervenção serei observado(a) por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do protocolo proposto.

Os benefícios esperados que terei incluem a verificação de possíveis alterações cardiovasculares, respiratórias, musculares, desempenho em tarefas da vida diária e de exames de sangue que serão conhecidos pela avaliação do meu coração (ecocardiograma, eletrocardiograma, modulação autonômica e dos vasos sanguíneos) da função do pulmão (espirometria), avaliação dos músculos da perna, do braço e músculos respiratórios (dinamômetro e manovacuômetro), das atividades da minha vida (questionários) associadas com a análise dos exames de sangue, observando assim, clinicamente minha situação física. Além disso, a ventilação não invasiva por uma máscara para receber uma pressão de ar poderá auxiliar na melhora dos sintomas de cansaço e no funcionamento do sistema respiratório e do coração.

A possibilidade de qualquer risco é mínima durante os procedimentos propostos, porém caso eu venha sentir tontura, visão embaçada, falta de ar, cansaço, formigamento nas mãos, fadiga e qualquer tipo de dor ou mal estar comunicarei o fisioterapeuta responsável que imediatamente interromperá a realização da avaliação.

Caso os sintomas permaneçam após um período (10 minutos), um profissional médico será contatado imediatamente. Para aumentar a minha segurança, a frequência cardíaca, pressão arterial e a saturação periférica de oxigênio serão monitorizadas antes e após a avaliação e intervenção proposta, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas inadequadas, as atividades também serão imediatamente suspensas. Adicionalmente, cabe ressaltar que a avaliação será realizada no ambiente hospitalar com total estrutura para o procedimento e eventuais intercorrências.

As informações obtidas durante as avaliações e os exames serão mantidas em caráter confidencial, portanto não serei identificado(a). Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser utilizadas para fins científicos, sempre resguardando minha privacidade. Tenho a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a me fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a minha vontade em continuar participando da pesquisa. Estou ciente da importância do protocolo que serei submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar.

Durante qualquer período da pesquisa poderei deixar de participar da pesquisa se assim for meu desejo, sem que isso me traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo em minha relação com os pesquisadores ou com a instituição.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

Os pesquisadores me informaram que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, cujo endereço e telefone são apresentados neste termo.

O presente termo será emitido em 2 vias, uma delas ficará em posse dos pesquisadores e receberei a outra cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que eu li, entendi e concordo inteiramente com as informações que me foram apresentadas. Dessa maneira, manifesto livremente a minha vontade em participar deste projeto de pesquisa.

São Carlos, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) voluntário(a)

D^{ra} Renata Gonçalves Mendes

Coordenadora do projeto

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UFSCAR (Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos): Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br.

APÊNDICE II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: Reabilitação pulmonar precoce com resistência elástica no paciente com DPOC exacerbada

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: VALERIA AMORIM PIRES DI LORENZO

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Fisioterapia Respiratória, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Santa Casa de Misericórdia de São Carlos.

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de: _____, Estado: _____,

fui convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Respiratória da Universidade Federal de São Carlos e na Santa Casa de Misericórdia, e voluntariamente concordo em participar do referido projeto.

A pesquisa tem por finalidade avaliar a os acometimentos da exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica e, investigar o efeito da reabilitação pulmonar precoce nessa fase. Além disso, a pesquisa irá avaliar os possíveis benefícios durante 3 meses após a exacerbação.

Serei submetido a uma avaliação inicial para coleta dos meus dados pessoais, idade, peso, altura, hábitos de vida diária e medicações em uso. Responderei algumas perguntas de questionários para avaliar a minha falta de ar (Escala de London), a influência da doença na minha vida cotidiana (Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória, Questionário CAT), estado psicológico e cognitivo (Mini Mental).

Além disso, serei submetido a testes de avaliação da força muscular dos meus joelhos (dinamômetro MicroFet), e dos músculos respiratórios (manovacuômetro) pela medida da pressão inspiratória e expiratória máxima, bem como uma avaliação da função do meu pulmão (espirometria). Realizarei um teste de caminhada, que consiste em caminhar em um corredor durante 6 minutos. A quantidade de oxigênio, a pressão arterial, a frequência respiratória e batimentos cardíacos serão monitorados durante todos os procedimentos. Finalmente, serei submetido a exercícios diários, exercícios de força de forma supervisionada, sendo interrompidos caso haja qualquer sensação de mal estar relatada por mim ou algum problema com meus sinais vitais.

Os benefícios esperados que terei incluem a verificação de possíveis alterações devido a exacerbação, avaliações respiratórias, musculares, função do pulmão (espirometria), avaliação dos músculos da perna e dos músculos respiratórios (dinamômetro e manovacuômetro), das atividades da minha vida (questionários), observando assim, clinicamente minha situação física. Além disso, a reabilitação precoce poderá me proporcionar melhora dos sintomas do meu quadro, bem como da força dos meus músculos.

A possibilidade de qualquer risco é mínima durante os procedimentos propostos, porém caso eu venha sentir tontura, visão embaçada, falta de ar, cansaço, ‘batedeira’, fadiga e qualquer tipo de dor ou mal estar comunicarei o fisioterapeuta responsável que imediatamente interromperá a realização da avaliação. Caso os sintomas permaneçam após um período (10 minutos), um profissional médico será contatado imediatamente. Para aumentar a minha segurança, a frequência cardíaca, pressão arterial e a saturação periférica de oxigênio serão monitorizadas antes e após a avaliação e intervenção proposta, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas inadequadas, as atividades também serão imediatamente suspensas.

As informações obtidas durante as avaliações e os exames serão mantidas em caráter confidencial, portanto não serei identificado (a). Além disso, essas informações não poderão ser consultadas por pessoas não ligadas ao estudo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser utilizadas para fins científicos, sempre resguardando minha privacidade. Tenho a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos e benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Além disso, os pesquisadores responsáveis se comprometem a me fornecer informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso possa afetar a minha vontade em continuar participando da pesquisa. Estou ciente da importância do protocolo que serei submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar.

Durante qualquer período da pesquisa poderei deixar de participar da pesquisa se assim for meu desejo, sem que isso me traga nenhum tipo de penalidade ou prejuízo em minha relação com os pesquisadores ou com a instituição.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa. Os pesquisadores me informaram que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, cujo endereço e telefone são apresentados neste termo.

O presente termo será emitido em 2 vias, uma delas ficará em posse dos pesquisadores e receberei a outra cópia deste termo, no qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que eu li, entendi e concordo inteiramente com as informações que me foram apresentadas. Dessa maneira, manifesto livremente a minha vontade em participar deste projeto de pesquisa.

Para questões relacionadas a este estudo, contate:

Valéria Amorim Pires Di Lorenzo (coordenadora do projeto): fone (16) 3351-8343 ou e-mail: vallorenzo@ufscar.br

São Carlos, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) voluntário(a)

D^{ra} Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Coordenadora do projeto

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UFSCAR (Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos): Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8110 ou (16) 3351-8109. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br.