



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

ALESSANDRO DOMINGUES HEUBEL

**COMPROMETIMENTO ENDOTELIAL, RECUPERAÇÃO
FUNCIONAL E EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA CONTRIBUIÇÃO
PARA AS POPULAÇÕES COVID-19 E DPOC EXACERBADA**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes

SÃO CARLOS
2023

ALESSANDRO DOMINGUES HEUBEL

**COMPROMETIMENTO ENDOTELIAL, RECUPERAÇÃO
FUNCIONAL E EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA CONTRIBUIÇÃO
PARA AS POPULAÇÕES COVID-19 E DPOC EXACERBADA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia, sob orientação da Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes.

SÃO CARLOS

2023

Trabalho desenvolvido com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – processos nº 15/12763-4, nº 15/26501-1 e nº 2017/25648-4), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código Financiamento 001) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – nº 303399/2018-0).



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 do candidato Alessandro Domingues Heubel, realizada em 14/02/2023.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo (UFSCar)

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani (UFSCar)

Prof. Dr. Antônio Marcos Vargas da Silva (UFSCar)

Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho (USP)

Profa. Dra. Luciana Dias Chiavegato (UNICID)

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

*Dedico este trabalho aos meus pais, Fábio e
Maricê, os maiores fiadores deste sonho.
Obrigado pelo apoio incondicional em todos
os momentos que precisei. Amo vocês.*

AGRADECIMENTOS

Inicialmente a Deus, por ter me proporcionado saúde, força e determinação para superar as dificuldades e obstáculos.

Ao meu querido avô, **Muricy** (*in memoriam*), pelos ensinamentos em vida, pelo cuidado e dedicação à família enquanto presente, e pelo exemplo de pessoa e profissional que foi. Em algum lugar, sei que o senhor está orgulhoso e feliz com essa conquista. Eternas saudades, vô.

À minha querida avó, **Maria Luiza**, por ser uma segunda mãe em muitos momentos. Vô, obrigado pelo apoio incondicional e pelas inúmeras conversas e conselhos em momentos difíceis e decisivos.

À minha bisavó **Thereza** (*in memoriam*) e tia **Fabiana**, pela inspiração em ser uma pessoa melhor a cada dia.

À toda minha **família de Marília**, em especial à minha avó **Wilma** (*in memoriam*), pelos momentos de leveza, felicidade e confraternização.

À minha namorada, **Stephanie**, por ser a pessoa que mais esteve ao meu lado nestes últimos quatro anos. Obrigado pelo seu companheirismo, por cuidar de nós, sempre com muito respeito, carinho, dedicação e amor. É bem verdade que passamos por momentos de incertezas, principalmente durante a pandemia. No isolamento, quando foi preciso o afastamento de quem mais amávamos, nos unimos definitivamente na tentativa de superar as adversidades. E no fim deu certo. Conseguimos, nos fortalecemos, e hoje seguimos juntos na construção de um sonho. Obrigado por tudo e tenha certeza que você é parte fundamental dessa conquista. Te amo.

À minha orientadora, **Prof.^a Renata Mendes**, pelos seis anos (mestrado e doutorado) de harmoniosa convivência. Sou muito grato pela forma com que conduziu o meu processo de formação acadêmica, sempre com muita paciência e disponibilidade para ensinar e orientar sobre os melhores caminhos. Também agradeço pela confiança, pelas oportunidades acadêmicas proporcionadas, e por sempre acreditar no meu potencial. Espero que possamos continuar com os trabalhos e parcerias.

À banca examinadora: **Prof. Antônio Silva, Prof. Celso Carvalho, Prof. Guilherme Arêas, Prof.^a Laura Neves, Prof.^a Luciana Chiavegato, Prof.^a Meliza**

Roscani e Prof. Rodrigo Simões. Obrigado por aceitarem participar deste momento especial, contribuindo com sugestões e críticas valiosas que certamente são fundamentais para o enriquecimento do trabalho.

Às minhas colegas de pesquisa, **Erika e Nathany**, pelos momentos de parceria durante as avaliações, coleta de dados, elaboração e condução dos trabalhos. Foi um privilégio tê-las por perto neste período. Contem sempre comigo.

Às professoras, **Audrey e Adriana**, pela ajuda, receptividade e confiança para o desenvolvimento das atividades no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP).

A todos os meus **colegas de LACAP** e, especialmente, à **Débora, Naiara, Viviane, Cláudio, Adriano, Patrícia, Polliana, Shida e Cássia**. Obrigado pela convivência, pelos momentos de descontração e pelas trocas de experiências durante estes últimos anos.

Ao **Prof. Emmanuel Ciolac**, pela parceria e, principalmente, pela confiança em abrir as portas do seu laboratório. Aqui também registro meu especial agradecimento à **Vanessa, Ariane e Gustavo**, que foram meus colegas de pesquisa durante a coleta em Bauru.

A **todos os pacientes** que aceitaram participar voluntariamente das pesquisas e que foram essenciais para concretização deste trabalho.

À **equipe de Fisioterapia do Hospital Estadual de Bauru** e, em especial, à **Luciane**, por sempre me incentivar e ajustar a escala de modo que eu pudesse me dedicar presencialmente às atividades acadêmicas. Hoje não estou mais com vocês, mas faço questão de registrar o meu eterno agradecimento pelos cinco anos de ensinamentos e experiências que certamente foram fundamentais para a minha evolução profissional.

À **equipe de Fisioterapia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos**, que recentemente me acolheu de forma muito generosa. Tem sido um prazer trabalhar e aprender com vocês.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior**, pelos recursos e auxílios financeiros.

À **Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)** e ao **Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft)**, por proporcionar infraestrutura e condições

necessárias para o desenvolvimento dos trabalhos de pesquisa e atividades acadêmicas, os quais foram essenciais para minha formação.

E a **TODOS** que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha evolução acadêmica nestes últimos quatro anos.

MUITO OBRIGADO!

“Tanto a ciência como a democracia encorajam opiniões não convencionais e debate vigoroso. Ambas requerem raciocínio adequado, argumentos coerentes, padrões rigorosos de evidência e honestidade. A ciência é um meio de desmascarar aqueles que apenas fingem conhecer.”

Carl Sagan. O mundo assombrado pelos demônios: a ciência vista como uma vela no escuro. São Paulo: Companhia das Letras, 2006. p. 59.

RESUMO

A disfunção do endotélio vascular exerce influência em múltiplas condições de doença, incluindo a COVID-19 e a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (EDPOC). Na COVID-19, embora o endotélio tenha papel importante no agravamento e complicações da doença, pouco se conhece sobre as características que contribuem para a disfunção endotelial durante a infecção viral aguda. Em pacientes com EDPOC, enquanto a ventilação não invasiva (VNI) é um recurso frequentemente utilizado para o manejo da insuficiência respiratória, não há conhecimento sobre os efeitos dessa mesma terapia na função do endotélio. Além disso, somando-se à disfunção vascular, pacientes hospitalizados com EDPOC tendem a apresentar diminuição da tolerância ao exercício, que pode persistir por meses. Nesse contexto, pouco se sabe a respeito do papel da força muscular na recuperação da capacidade de exercício após a alta hospitalar. Assim sendo, a presente tese é constituída por 3 estudos que objetivaram elucidar as lacunas apresentadas. **Estudo 1 – Objetivo:** Identificar os determinantes da disfunção endotelial em pacientes hospitalizados com COVID-19 aguda. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 109 pacientes hospitalizados com COVID-19 em estado não crítico. Dados clínicos (idade, sexo, comorbidades e medicamentos) e o índice de massa corporal (IMC) foram obtidos. Exames laboratoriais incluíram hemoglobina sérica, leucócitos, linfócitos, plaquetas, proteína C reativa, ferritina, dímero D e creatinina. A função física foi avaliada por meio da dinamometria de preensão manual. A função endotelial foi avaliada de forma não invasiva, usando o método de dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*). **Resultados:** A idade média da amostra foi de 51 anos, 51% eram do sexo masculino e a comorbidade mais frequente foi a obesidade (62%). A análise univariada mostrou associação entre menores valores de FMD com maior IMC, hipertensão, uso de anti-hipertensivo oral, níveis sanguíneos mais elevados de creatinina e maior diâmetro basal da artéria braquial. Após o ajuste para fatores de confusão, a análise multivariada mostrou o IMC como o principal fator associado à FMD (IC 95% entre -0,26 e -0,11; $P < 0,001$). Outros fatores associados à FMD foram o diâmetro basal da artéria (IC 95% entre -1,77 e -0,29; $P = 0,007$) e os níveis séricos de creatinina (IC 95% entre -1,99, -0,16 e $P = 0,022$). **Conclusão:** O IMC foi o principal fator associado à disfunção endotelial em pacientes com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico, o que pode explicar uma das vias pelas quais a obesidade aumenta o risco para forma grave da doença. **Estudo 2 – Objetivo:** Investigar se a VNI altera agudamente a função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC. **Métodos:** Estudo quase-experimental incluindo 21 pacientes hospitalizados com EDPOC. Os pacientes foram avaliados em leito de enfermagem, de 24 a 48 horas após a admissão hospitalar. A VNI foi aplicada em ventilador com suporte pressórico de dois níveis. Antes e após o protocolo de VNI, os pacientes foram avaliados quanto à função endotelial (usando a FMD) e gasometria arterial. Outras avaliações incluíram a coleta de dados clínicos, antropométricos e exames laboratoriais. **Resultados:** O grupo total apresentou uma melhora significativa na FMD como resultado do efeito da VNI ($P = 0,010$). Enquanto o dióxido de carbono arterial e o oxigênio não foram alterados, a saturação de oxigênio aumentou após a VNI ($P = 0,045$). A comparação entre os subgrupos de respondedores (FMD $\geq 1\%$) e não respondedores (FMD $< 1\%$) mostrou diferenças significativas no IMC ($P = 0,019$) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ($P = 0,007$). Nas análises univariadas e multivariadas, tanto o IMC quanto o

VEF₁ foram determinantes para a resposta endotelial à VNI ($P < 0,05$). **Conclusão:** A VNI proporciona melhora aguda na função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC. O sobrepeso e a gravidade da doença podem representar características importantes para a magnitude da resposta vascular. **Estudo 3 – Objetivo:** Avaliar se a força muscular respiratória e periférica influencia a recuperação da capacidade de exercício em pacientes com EDPOC grave. **Métodos:** Estudo longitudinal no qual foram incluídos 27 pacientes hospitalizados com EDPOC (69 ± 7 anos, 56% homens). As seguintes avaliações foram realizadas no período de 24-72h após a admissão hospitalar: (i) força muscular respiratória, medida por meio das pressões inspiratórias e expiratórias máximas (PI_{máx} e PE_{máx}); (ii) força muscular periférica, avaliada pela força muscular de preensão manual e de quadríceps; e (iii) capacidade de exercício, medida pela distância no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6). A DTC6 foi reavaliada 30 dias depois para determinar a recuperação da capacidade de exercício. **Resultados:** Após 30 dias, enquanto 63% dos pacientes apresentaram melhora clinicamente importante na DTC6 (recuperação ≥ 30 m), 37% não apresentaram mudança (recuperação < 30 m). Durante a internação, o grupo não recuperado apresentou menor força muscular do quadríceps em relação ao grupo recuperado (15 ± 5 vs. 22 ± 6 kgf; $P = 0,006$), sem diferença significativa para PI_{máx}, PE_{máx} e força de preensão manual. Apenas a força muscular do quadríceps foi associada à recuperação da capacidade de exercício ($r = 0,56$; $P = 0,003$). **Conclusão:** Durante a hospitalização por EDPOC, paciente com menor força muscular do quadríceps apresentam pior recuperação da capacidade de exercício após 30 dias. Este achado sugere a importância da reabilitação precoce, a fim de melhorar a força do quadríceps e acelerar a recuperação funcional após EDPOC. **Considerações finais e direcionamentos futuros:** Diante dos achados, concluímos: (1) A obesidade é a condição que mais contribui para a disfunção endotelial durante a COVID-19 aguda. Embora esse resultado sugira uma das vias para agravamento da COVID-19 em pacientes obesos, é fundamental que estudos longitudinais investiguem se esse maior prejuízo da função endotelial representa piora de desfechos clínicos; (2) A VNI melhora agudamente a função endotelial de pacientes com EDPOC. Mesmo que esse conhecimento indique uma nova perspectiva terapêutica para a utilização da VNI, investigações futuras devem se debruçar sobre os mecanismos moduladores dessa resposta, assim como verificar se esse benefício agudo se traduz em melhora de desfechos clínicos; (3) Em pacientes com EDPOC, a diminuição da força de quadríceps durante a hospitalização é associada a pior recuperação da capacidade de exercício após 30 dias. Esse achado reforça a importância de se considerar a reabilitação pulmonar precoce, iniciada ainda no âmbito hospitalar. No entanto, evidências acerca desse assunto ainda são insuficientes e ensaios clínicos de alta qualidade são necessários.

Palavras-chave: COVID-19. Doença pulmonar obstrutiva crônica. Endotélio vascular. Ventilação não invasiva. Tolerância ao exercício. Força muscular.

ABSTRACT

Endothelial dysfunction influences in multiple disease conditions, including COVID-19 and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (ECOPD). In COVID-19, although the endothelium plays an important role in the worsening and complications of the disease, little is known about the characteristics that contribute to endothelial dysfunction during acute viral infection. In patients with ECOPD, while noninvasive ventilation (NIV) is a frequently used tool in the management of respiratory failure, the effects of this therapy on endothelial function are not known. Furthermore, in addition to vascular dysfunction, ECOPD hospitalized patients tend to have decreased exercise tolerance, which may persist for months. In this context, little is known about the role of muscle strength in the recovery of exercise capacity. Therefore, this PhD thesis is composed of 3 studies that aimed to elucidate the presented knowledge gaps. **Study 1 – Objective:** To identify determinants of endothelial dysfunction in patients hospitalized with acute COVID-19. **Methods:** Cross-sectional study including 109 patients hospitalized with COVID-19 in noncritical status. Clinical data (age, sex, comorbidities and medications) and body mass index (BMI) were obtained. Laboratory tests included serum hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, platelets, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, and creatinine. Physical function was assessed using a handgrip dynamometer. Endothelial function was assessed non-invasively using the flow-mediated dilation (FMD) method. **Results:** The sample average age was 51 years, 51% were male, and the most frequent comorbidity was obesity (62%). Univariate analysis showed association of lower FMD with higher BMI, hypertension, use of oral antihypertensive, higher blood levels of creatinine, and larger baseline artery diameter. After adjusting for confounders, the multivariate analysis showed BMI as the major factor associated with FMD (95% CI -0.26, -0.11; $P < 0.001$). Other factors associated with FMD were baseline artery diameter (95% CI -1.77, -0.29; $P = 0.007$) and blood levels of creatinine (95% CI -1.99, -0.16; $P = 0.022$). **Conclusion:** BMI was the main factor associated with endothelial dysfunction in non-critically hospitalized COVID-19 patients, which may explain one of the pathways in which obesity may increase the risk for severe disease. **Study 2 – Objective:** Quasi-experimental study including 21 ECOPD patients that were assessed in a hospital ward setting from 24 to 48 hours after admission. NIV was applied using a ventilator with bilevel pressure support. Before and after NIV protocol, patients were evaluated regarding endothelial function (FMD method) and arterial blood gas analysis. Other baseline evaluations included clinical and anthropometric data, and laboratory tests. **Results:** The total group showed a significant improvement in FMD as a result of NIV effect ($P = 0.010$). While arterial carbon dioxide and oxygen were not altered, oxygen saturation increased after NIV ($P = 0.045$). The subgroup comparison of responders (FMD $\geq 1\%$) and non-responders (FMD $< 1\%$) showed significant baseline differences in BMI ($P = 0.019$) and predicted forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($P = 0.007$). In univariate and multivariate analyses, both BMI and FEV₁ were determinant for endothelial response to NIV. **Conclusion:** NIV acutely improves endothelial function in hospitalized ECOPD patients. Overweight and disease severity may represent important characteristics for the magnitude of vascular response. **Study 3 – Objective:** To assess whether respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity in patients hospitalized due to ECOPD. **Methods:** Observational prospective study including 27 ECOPD patients (aged 69 ± 7 years, 56% male). The following assessments were performed within 24 to 72 hours of hospital admission: (i)

respiratory muscle strength, measured by maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP); (ii) peripheral muscle strength, assessed by handgrip and quadriceps muscle strength; and (iii) exercise capacity, measured by 6-min walking distance (6MWD). The 6MWD was reassessed 30 days later to determine the recovery of exercise capacity. **Results:** After 30 days, while 63% of the patients showed clinically important improvement in the 6MWD (recovery \geq 30 m), 37% showed no change (recovery $<$ 30 m). During hospital stay, the non-recovered group had lower quadriceps muscle strength compared to the recovered group (15 ± 5 vs. 22 ± 6 kgf; $P = 0.006$), with no significant difference for MIP, MEP and handgrip strength. Only quadriceps muscle strength was associated with recovery of exercise capacity ($r = 0.56$; $P = 0.003$). **Conclusion:** ECOPD patients with quadriceps muscle weakness during hospitalization have poor recovery of exercise capacity after 30 days. This finding suggests the importance of early rehabilitation to improve quadriceps strength and accelerate functional recovery after ECOPD. **Final considerations and future directions:** Given the findings, we conclude: (1) Obesity is the condition that most contributes to endothelial dysfunction during acute COVID-19. Although this finding suggests one of the pathways for severe COVID-19 in obese patients, we consider it essential that longitudinal studies investigate whether this greater impairment of endothelial function represents a worsening of clinical outcomes; (2) NIV acutely improves endothelial function in patients with ECOPD. Although this knowledge indicates a new therapeutic perspective for the NIV use, future investigations should address the modulating mechanisms of this response, as well as verify whether this acute benefit translates into improved clinical outcomes; (3) In ECOPD patients, decreased quadriceps strength during hospitalization is associated with worse recovery of exercise capacity after 30 days. This finding highlights the importance of considering early pulmonary rehabilitation, starting during hospitalization. However, evidence on this subject is still insufficient and high-quality clinical studies are needed.

Keywords: COVID-19. Chronic obstructive pulmonary disease. Endothelium. Noninvasive ventilation. Exercise tolerance. Muscle strength.

LISTA DE FIGURAS

CONTEXTUALIZAÇÃO

- Figura 1.** Representação esquemática das etapas envolvidas na avaliação da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) 20
- Figura 2.** Insultos, consequências e possíveis desfechos em pacientes hospitalizados com exacerbação da DPOC 25

ESTUDO 1

- Figura 1.** (A) Avaliação da função endotelial por meio da ultrassonografia: manguito de pressão arterial (cuff) posicionado no antebraço (1) e transdutor na topografia da artéria braquial (2). (B) Avaliação do diâmetro pré e pós hiperemia reativa utilizando o programa Brachial Analyzer for Research 34
- Figura 2.** Representação esquemática da avaliação da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) 35
- Figura 3.** Avaliação do diâmetro da artéria braquial utilizando o programa Brachial Analyzer for Research 36

ESTUDO 2

- Figura 1.** Diagrama de fluxo dos pacientes incluídos no estudo 50
- Figura 2.** Aplicação da ventilação não invasiva (VNI) 52
- Figura 3.** Mensuração da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) antes e após aplicação da ventilação não invasiva (VNI) no grupo total 56
- Figura 4.** Correlações da magnitude de resposta da *flow-mediated dilation* (delta FMD) com o índice massa corporal (IMC) (A) e a severidade da doença, determinada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (C). Comparação da resposta da FMD entre os subgrupos de acordo com IMC (B) e a severidade da doença (D) 57

ESTUDO 3

- Figura 1.** Ilustração da mensuração da força muscular do quadríceps (A e B) utilizando dinamômetro portátil MicroFet 2 (C) 68
- Figura 2.** Teste de caminhada de 6 minutos durante a hospitalização 69
- Figura 3.** Diagrama de fluxo dos pacientes incluídos no estudo 71
- Figura 4.** Comparações da distância no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) na hospitalização e após 30 dias de recuperação 74
- Figura 5.** Correlações das medidas de força muscular respiratória (A e B) e periférica (C e D), obtidas durante a hospitalização, com a recuperação da capacidade de exercício, evidenciada pelo Δ da distância no TC6 (Δ DTC6 = DTC6 após 30 dias – DTC6 na hospitalização) 75

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Tabela 1. Características e parâmetros vasculares dos pacientes com COVID-19	38
Tabela 2. Regressão univariada dos fatores potencialmente associados à disfunção endotelial mensurada pela FMD (%)	39
Tabela 3. Regressão linear múltipla para identificação dos fatores associados à disfunção endotelial mensurada pela FMD (%)	39

ESTUDO 2

Tabela 1. Características, medicações, exames laboratoriais e função pulmonar do grupo total e subgrupos de acordo com a resposta da FMD após a VNI	54
Tabela 2. Parâmetros da ventilação não invasiva no grupo total e subgrupos de acordo com a resposta da FMD após a VNI	55
Tabela 3. Gasometria arterial e parâmetros vasculares antes e após a VNI	55
Tabela 4. Regressão linear univariada e multivariada para identificação dos fatores associados à resposta da FMD (delta FMD) após a VNI	57

ESTUDO 3

Tabela 1. Características dos pacientes avaliados durante a internação: grupo total e subgrupos de acordo com a recuperação da capacidade de exercício após 30 dias da avaliação no hospital	73
Tabela 2. Função pulmonar avaliada após 30 dias da avaliação no hospital: grupo total e subgrupos de acordo com a recuperação da capacidade de exercício	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca⁺ - Calcio

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAT – *COPD Assessment Test*

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CVF – Capacidade vital forçada

CYP 450 – Citocromo P450

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DTC6 – Distância no teste de caminhada de 6 minutos

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECA2 – Enzima conversora de angiotensina 2

EDHF – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

EDPOC – Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase

EPAP – Pressão expiratória positiva na via aérea

FAMESP – Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMD – *Flow-mediated dilation*

FPM – Força de prensão manual

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HEB – Hospital Estadual de Bauru

IC – Intervalo de confiança

IMC – Índice de massa corporal

IPAP – Pressão inspiratória positiva na via aérea

LABA – Beta-agonista de ação longa

LACAP – Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

LAMA – Antagonista muscarínico de ação longa

LEDOC – Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas

LRA – Lesão renal aguda

mMRC dispneia – Escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*

NO – *Nitric oxide*

PA – Pressão arterial

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PCR – Proteína C reativa

PE_{máx} – Pressão expiratória máxima

PG – Prostaglandina

PI_{máx} – Pressão inspiratória máxima

PPG-Ft – Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa

SABA – Beta-agonista de ação curta

SAMA – Antagonista muscarínico de ação curta

SaO₂ – Saturação arterial de oxigênio

SARS-CoV-2 – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SH-COV – Síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19

SpO₂ – Saturação de oxigênio

TC6 – Teste de caminhada de 6 minutos

UFSCar – Universidade Federal de São Carlos

UNESP – Universidade Estadual Paulista

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VNI – Ventilação não invasiva

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	18
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	18
2.1 REFERÊNCIAS	26
3. ESTUDO 1	31
3.1 INTRODUÇÃO	31
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.3 RESULTADOS	37
3.4 DISCUSSÃO	37
3.5 CONCLUSÃO	43
3.6 REFERÊNCIAS	43
4. ESTUDO 2	48
4.1 INTRODUÇÃO	48
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.3 RESULTADOS	53
4.4 DISCUSSÃO	55
4.5 CONCLUSÃO	61
4.6 REFERÊNCIAS	61
5. ESTUDO 3	65
5.1 INTRODUÇÃO	65
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS	66
5.3 RESULTADOS	70
5.4 DISCUSSÃO	72
5.5 CONCLUSÃO	78
5.6 REFERÊNCIAS	79
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS	82
7. ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2019-2022)	84
7.1 ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR	84
7.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS.....	84
7.3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS	86
7.4 PRÊMIAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS	86
7.5 ORIENTAÇÕES/COORDENAÇÕES	87
7.6 PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE EXTENSÃO.....	88
7.7 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	88
7.8 OUTRAS INFORMAÇÕES	88
ANEXO 1 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 1	90
ANEXO 2 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 2	91
ANEXO 3 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 3	92
ANEXO 4 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (ESTUDO 1)	93
ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA (ESTUDOS 2 E 3)	106

1. APRESENTAÇÃO

A presente tese é parte do conjunto de atividades desenvolvidas durante o período de doutorado, compreendido entre 2019 e 2022, no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Basicamente, a tese é composta por 3 artigos cuja temática se relaciona com a linha de pesquisa do PPG-Ft, em “Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória, Fisiologia do Exercício e Desempenho Funcional”, e com as atividades do grupo de pesquisa “Investigação em avaliação e intervenção em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória”, com inscrição no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob coordenação da orientadora e Prof.^a Dr.^a Renata Gonçalves Mendes. Também é importante ressaltar que as atividades de pesquisa foram realizadas, em maior parte, no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), que é coordenado pelas professoras Audrey Borghi e Silva, Renata Gonçalves Mendes e Adriana Sanches Garcia de Araújo.

No item que se segue, apresento uma fundamentação teórica acerca das temáticas que envolvem o presente trabalho, assim como ofereço o contexto no qual se construíram as perguntas de pesquisa que nortearam os estudos e artigos científicos resultantes desta tese.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

O endotélio vascular é composto por uma monocamada de células endoteliais que constitui o revestimento mais íntimo dos vasos sanguíneos, conferindo uma interface entre o sangue circulante e a parede do vaso [1]. Antigamente, pensava-se que o endotélio exercia função meramente estrutural, sendo considerada uma superfície orgânica inerte [2]. No entanto, as pesquisas mais recentes proporcionaram notável mudança de entendimento, e hoje o endotélio vascular é considerado um órgão complexo, com papéis fisiológicos significativos [1,2]. Entre as principais funções, o endotélio tem sido reconhecido por atuar diretamente na hemostasia, agregação plaquetária e controle do tônus vascular, além de desempenhar papel importante na angiogênese, regulação imunológica e modulação da inflamação [1,2].

No contexto clínico-científico mais recente, a investigação do endotélio vascular tem sido fundamental para ampliar a compreensão acerca da fisiopatologia de

múltiplas doenças humanas, com destaque para a hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e aterosclerose [3]. Neste cenário, o foco majoritário dos estudos tem sido direcionado para identificar os fatores e mecanismos associados à disfunção endotelial, que é caracterizada por uma condição de dano vascular sistêmico, na qual se evidencia, sobretudo, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*) e/ou desequilíbrio na ação de fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio [4].

As implicações de um endotélio disfuncional resultam em diversos efeitos negativos: redução da capacidade antioxidante e anti-inflamatória tissular, deficiência no controle intrínseco do tônus vascular, proliferação de células musculares lisas, aumento da permeabilidade vascular, aumento da expressão de citocinas inflamatórias, adesão leucocitária e estímulo à agregação plaquetária [5]. Como consequência, a disfunção endotelial também é considerada determinante para a gênese e progressão de processos ateroscleróticos [6,7]. Isso explica, em grande parte, as múltiplas evidências nas quais se verifica associação da disfunção endotelial com a maior incidência de eventos cardiovasculares [8-12].

Em humanos, uma das formas de se estudar o endotélio é por meio da ultrassonografia vascular de alta resolução. Tal método consiste na avaliação não-invasiva do fluxo sanguíneo e diâmetro das artérias de condutância, utilizando a técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) [13]. Basicamente, a avaliação é realizada a partir de uma manobra de hiperemia reativa, que consiste no aumento do fluxo sanguíneo em resposta a um estímulo de isquemia transitória [13,14]. Esse incremento do fluxo sanguíneo, por sua vez, leva ao aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*), que é um potente estímulo para que as células endoteliais liberem substâncias vasodilatadoras, principalmente o NO [13,14]. Como resultado desse processo, o NO é difundido até a musculatura lisa vascular, ocasionando seu relaxamento e consequente vasodilatação (Figura 1). Embora não haja consenso em relação ao grau ótimo de dilatação arterial, a interpretação clínica da medida é realizada da seguinte forma: quanto menor a FMD, maior é o grau de disfunção endotelial [13,14].

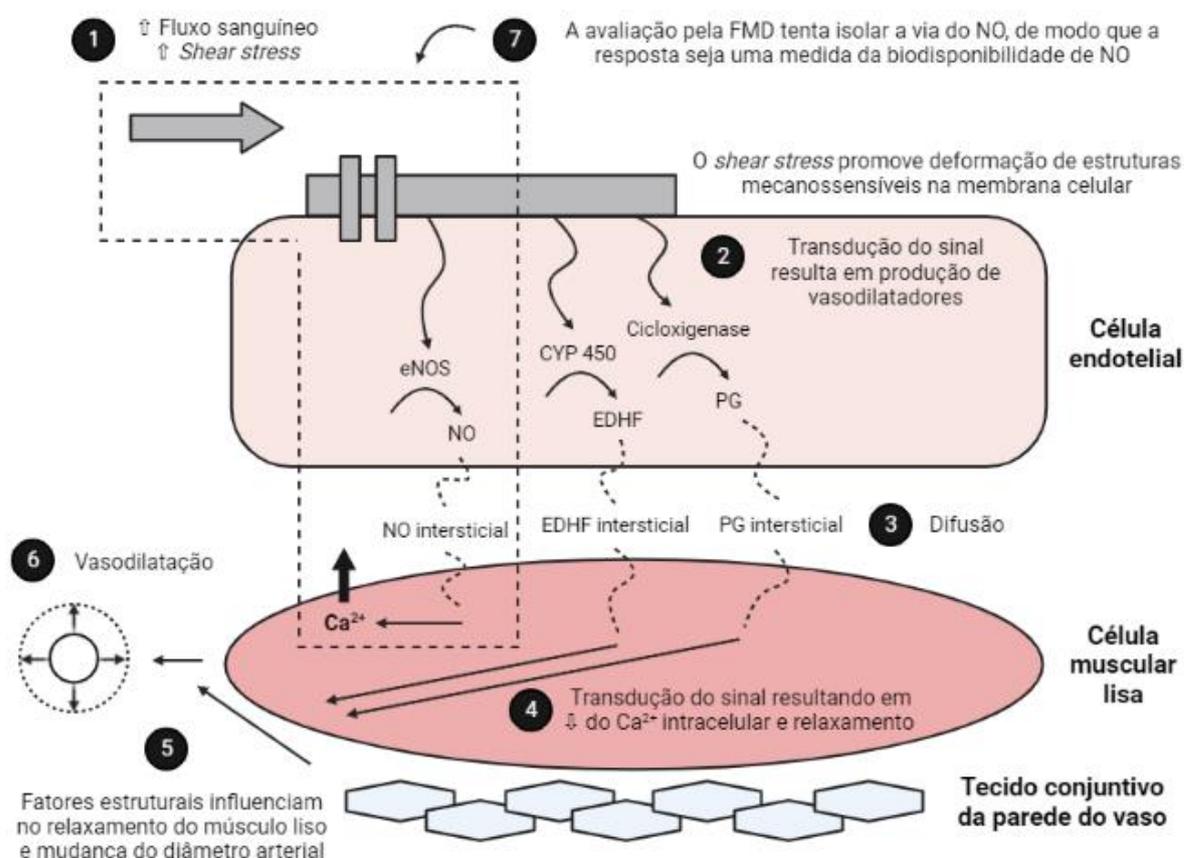


Figura 1. Representação esquemática das etapas envolvidas na avaliação da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*): iniciando com o estímulo de *shear stress* (etapa 1) até a alteração do diâmetro arterial (etapa 6). O aumento do fluxo sanguíneo na hiperemia reativa promove deformação dos mecanossensores (glicocálice, cílios primários e canais iônicos) presentes na membrana da célula endotelial. Esse estímulo de mecanotransdução ativa uma cascata de eventos intracelulares que resultam na produção de vasodilatadores (etapa 2). Esses vasodilatadores, por sua vez, se difundem da célula endotelial para a célula muscular lisa (etapa 3). No músculo liso vascular, os vasodilatadores disparam uma cascata sinalizadora que resulta na diminuição da concentração de cálcio (Ca²⁺) intracelular e, por conseguinte, relaxamento da musculatura lisa vascular (etapa 4). Fatores estruturais relacionados à parede do vaso, como a proporção de colágeno/elastina ou a relação parede-lúmen, podem influenciar a mudança do diâmetro que resulta de um determinado grau de relaxamento do músculo liso (passo 5). A FMD é quantificada como a alteração no diâmetro do vaso a partir das dimensões basais, antes da aplicação do *shear stress* (etapa 6). A FMD tem sido interpretada como uma medida da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*), uma vez que a avaliação é sugerida como capaz de isolar essa via de sinalização (etapa 7). CYP 450: citocromo P450; eNOS: enzima óxido nítrico sintase; EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; PG: prostaglandina. Adaptado de Thijssen et al. [14].

Atualmente, a mensuração da FMD na artéria braquial tem sido a técnica mais comumente utilizada para avaliar a função do endotélio vascular [15]. Aspectos metodológicos como experiência do profissional, padronização do equipamento e utilização de protocolo específico garantem boa confiabilidade às medidas obtidas [16]. Apesar de não invasiva, a FMD avaliada na artéria braquial já se mostrou

associada à função endotelial em outros leitos vasculares, incluindo artérias coronarianas acessadas de forma invasiva por meio de angiografia [17,18]. Diante de tais evidências, e acrescentando-se os vários estudos prospectivos sobre o assunto [9-12], a principal utilidade clínica da FMD tem sido atribuída não apenas ao estudo da função endotelial por si só, mas também à sua capacidade de prever o risco para eventos cardiovasculares [19].

Embora muito se tenha avançado na investigação da função endotelial utilizando a FMD, é notório que a maior parte dos estudos concentra atenção majoritária nas doenças e complicações que acometem predominantemente o aparelho cardiovascular. Em outras doenças, como as resultantes de infecções virais emergentes, a função endotelial tem sido pouco explorada, mesmo com forte racional teórico sinalizando o endotélio vascular como *player* central na fisiopatologia e prognóstico clínico [20]. E é exatamente neste último cenário que se insere a COVID-19, doença viral emergente reconhecidamente causadora da mais grave pandemia deste século, sendo responsável, até o momento, por mais de 6 milhões de mortes no mundo [21].

Inicialmente, a COVID-19 foi compreendida como uma doença de acometimento majoritariamente respiratório. Evidências mais recentes, no entanto, mostraram que a COVID-19 pode ocasionar, com frequência, diversas manifestações extrapulmonares [22]. Como explicação, estudiosos têm sugerido que essas manifestações seriam resultado de danos sistêmicos causados pela infecção viral de diversos órgãos, incluindo o endotélio vascular [23]. Corroborando tal linha de pensamento, evidências *post-mortem* já mostraram que o SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), agente etiológico da COVID-19, é responsável por danos diretos e indiretos às células endoteliais, levando à endotelite e disfunção endotelial [24]. Essa condição, inclusive, estaria associada a diversas complicações relacionadas à COVID-19, como lesão renal aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, tromboembolismo e miocardite [23].

De fato, vários consensos de *experts* afirmam que a COVID-19 está associada à disfunção endotelial, e que essa relação seria determinante para a patogênese e gravidade da doença [25-27]. No entanto, a maior parte dessas conclusões foi construída com base em referenciais teóricos de plausibilidade biológica, o que torna a relação endotélio vascular e COVID-19 ainda pouco explorada na prática. Além disso, outra questão relevante e razoavelmente lógica é que uma variedade de

condições clínicas pode interagir para modular a função do endotélio durante a infecção ativa pelo SARS-CoV-2. Isso inclui, por exemplo, características como idade, baixo nível de capacidade física e comorbidades (principalmente hipertensão, diabetes e obesidade), que também são considerados fatores de risco independentes para a disfunção endotelial [3].

Diante da problemática exposta, nosso grupo de pesquisa foi motivado em resolver a seguinte questão: “quais são as características determinantes para a disfunção endotelial na fase aguda da COVID-19?”. A resposta desse questionamento está apresentada ao longo desta tese, sendo fruto do primeiro estudo intitulado “**Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study**” (ANEXO 1), publicado no periódico **Obesity** e que teve como objetivo identificar os determinantes da disfunção endotelial em pacientes COVID-19 hospitalizados em estado não crítico. De forma oportuna, vale ressaltar que esse estudo foi desenvolvido em parceria com o Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas (LEDOC), coordenado pelo Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac, docente da Universidade Estadual Paulista (UNESP-Bauru). Também é importante mencionar que os resultados e conclusões desse estudo foram divulgados como matérias jornalísticas¹ com ampla repercussão na mídia tradicional.

Além da compreensão sobre os fatores que influenciam a função endotelial em situações de doença, uma outra perspectiva igualmente relevante tem se preocupado em investigar potenciais efeitos de intervenções terapêuticas sobre o endotélio. Isso inclui, por exemplo, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, que teriam como principal objetivo melhorar a função endotelial, atenuar a disfunção vascular e minimizar o risco de complicações e eventos cardiovasculares [5]. E foi com base nesta perspectiva recente que nosso grupo de pesquisa, a partir de estudo inédito,

¹ Matérias jornalísticas e *links* de acesso:

COVID-19 DivulGAÇÃO Científica (INCT-CPCT, Fiocruz e CNPq) - <https://www.youtube.com/watch?v=6LKxYuNmRRc>

FAPESP - <https://agencia.fapesp.br/estudo-pode-ajudar-a-entender-por-que-a-obesidade-aumenta-o-risco-de-complicacoes-cardiovasculares-na-covid-19/37126/>

Folha de São Paulo - <https://www1.folha.uol.com.br/equilibriosaude/2021/10/estudo-ajuda-a-entender-por-que-obesidade-aumenta-risco-de-complicacoes-cardiovasculares-na-covid-19.shtml>

Governo do Estado de São Paulo - <https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/pesquisa-revela-informacoes-sobre-risco-de-complicacoes-por-covid-19-em-pessoas-obesas/>

Revista Galileu - <https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2021/10/estudo-explica-por-que-obesidade-aumenta-risco-de-complicacoes-da-covid-19.html>

buscou avaliar os efeitos da ventilação não invasiva (VNI) sobre a função endotelial de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exacerbada.

Por definição, a exacerbação da DPOC (EDPOC) é caracterizada pela piora acentuada dos sintomas respiratórios, frequentemente resultante de infecções virais e/ou bacterianas [28]. Como reação ao processo infeccioso, o organismo do paciente produz uma resposta inflamatória local mais intensa, ocasionando espessamento da musculatura lisa brônquica, aumento da produção de secreção e, conseqüentemente, estreitamento da via aérea, maior limitação ao fluxo expiratório e aprisionamento de ar [28,29]. Os sinais e sintomas da EDPOC são caracterizados, na maior parte das vezes, pela piora da dispneia, aumento da tosse e maior produção e/ou mudança na coloração do escarro [28-30]. Os impactos negativos desse quadro clínico podem ocasionar, sobretudo, diminuição do estado de saúde geral do paciente, progressão da doença, necessidade de internação hospitalar e aumento da morbimortalidade [28,30].

De forma geral, os efeitos deletérios da EDPOC proporcionam considerável grau de deterioração fisiológica sistêmica, quase sempre com impacto negativo sobre o sistema cardiovascular do paciente [31]. Por isso, não é de se surpreender que pacientes com EDPOC tendam a apresentar maior susceptibilidade para eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, angina instável e arritmias [32-34].

Uma das explicações para o maior risco cardiovascular pode ser atribuída, em parte, à disfunção endotelial. Essa condição, inclusive, já foi demonstrada em revisão sistemática recente na qual se verificou que a EDPOC prejudica significativamente a função do endotélio vascular [35]. Apesar dos mecanismos não estarem totalmente claros, especula-se que o dano endotelial seja resultante de condições relacionadas à EDPOC, como aumento da inflamação sistêmica, estresse oxidativo, desequilíbrio ácido-base, hipercapnia, hipoxemia e desbalanço autonômico [35-37]. Além desses, é importante levar em consideração que a própria condição infecciosa, muitas vezes gatilho da exacerbação, também pode ser considerada determinante para a disfunção endotelial, uma vez que diversos patógenos, incluindo vírus e bactérias, interagem com as células endoteliais, influenciando as suas funções e prejudicando a homeostase vascular [38].

No contexto terapêutico, o manejo usual da EDPOC é realizado por métodos farmacológicos e não farmacológicos. Dentre os não farmacológicos, a VNI é

fortemente recomendada no tratamento da insuficiência respiratória, mas desde que respeitadas as indicações para a terapia [30]. Nessa população, especialmente, os efeitos benéficos da VNI incluem: melhora da oxigenação, aumento do pH e redução da hipercapnia, diminuição do trabalho respiratório e da sensação de dispneia [30]. Ademais, o uso da VNI nesse perfil de pacientes é associado a desfechos clínicos relevantes, como redução nas taxas de intubação orotraqueal, diminuição do tempo de internação hospitalar e redução da mortalidade [30,39].

Apesar dos efeitos benéficos citados anteriormente, o uso da VNI também é conhecido por ocasionar repercussões fisiológicas que impactam diretamente o sistema cardiovascular do paciente. Isso ocorre, principalmente, como resultado da adição de pressão positiva intratorácica, o que pode ocasionar alterações hemodinâmicas que incluem, por exemplo, diminuição do retorno venoso, aumento da pós-carga do ventrículo direito, redução da pós-carga do ventrículo esquerdo e diminuição do débito cardíaco [40].

Embora esses efeitos diretos da VNI sobre a função cardíaca e macro-hemodinâmica estejam bem estabelecidos, pouco se conhece sobre a influência específica da mesma terapia na função vascular periférica. Levando-se em consideração que pacientes com EDPOC apresentam prejuízo da função endotelial [35] e aumento do risco para eventos cardiovasculares [32-34], torna-se importante avaliar se a VNI, recurso frequentemente utilizado na prática clínica, exerce algum efeito sobre o endotélio vascular. Como racional teórico, hipóteses iniciais foram atribuídas, por exemplo, ao efeito da VNI sobre o pH e as concentrações arteriais de oxigênio e dióxido de carbono, os quais já demonstram exercer influência sobre o endotélio em outras situações [37,41].

Dada a lacuna de conhecimento supramencionada, nosso grupo de pesquisa suscitou a seguinte questão: “a VNI proporciona algum efeito agudo na função endotelial de pacientes hospitalizados com EDPOC?”. Diante de tal pergunta, fomos motivados a conduzir o segundo estudo desta tese, cujo fruto foi o artigo científico intitulado “***Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients***” (ANEXO 2), publicado no periódico ***Respiratory Medicine*** e que teve como objetivo investigar se a aplicação aguda da VNI altera a função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC. Vale ressaltar que esse estudo foi realizado em parceria com o Prof. Dr. Shane Phillips (Department of Physical Therapy, University of Illinois at Chicago), cuja contribuição foi fundamental

para o aprimoramento metodológico utilizando a FMD, que foi a técnica de escolha para avaliação da função endotelial.

Ainda tendo a EDPOC como temática central, sabe-se que, além da disfunção vascular periférica, esses pacientes hospitalizados estão susceptíveis a insultos e consequências marcadamente debilitantes (Figura 2) [42]. Isso inclui, por exemplo, o declínio da função física e o aumento da intolerância ao exercício, que frequentemente persistem por meses após a exacerbação [43], contribuindo para agravar o estado de vulnerabilidade desses pacientes. Por esse motivo, prever a recuperação da capacidade de exercício após a EDPOC pode ter um valor prognóstico valioso, considerando que o comprometimento funcional influencia desfechos relevantes, como readmissões hospitalares, incapacidade e mortalidade [44].

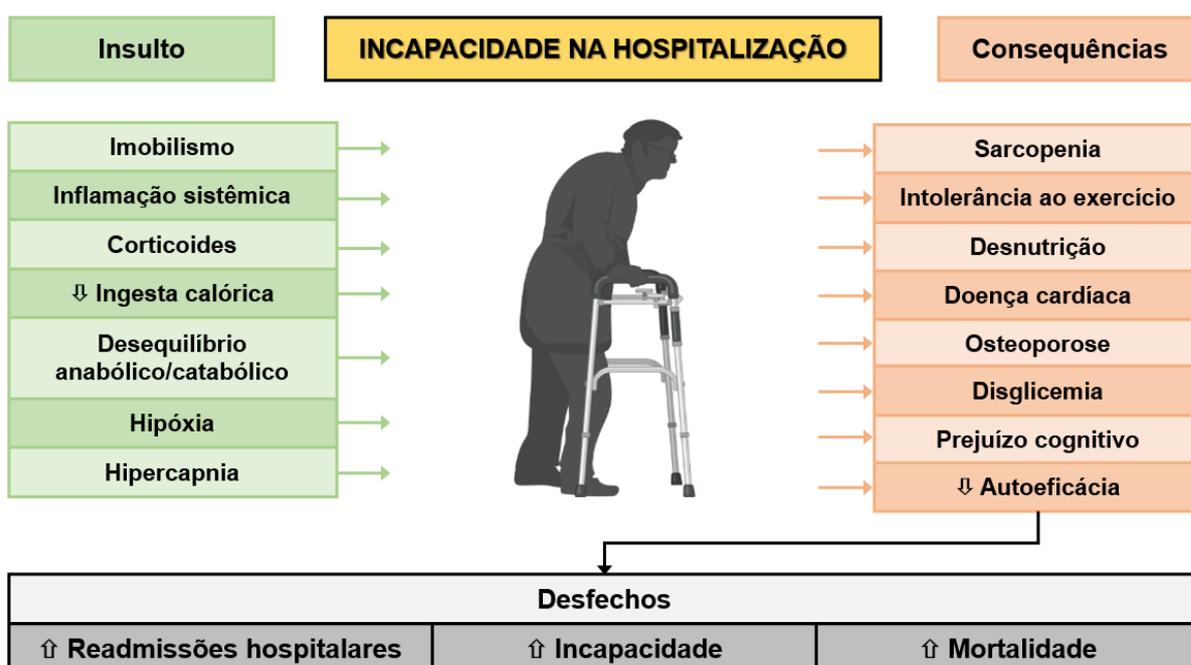


Figura 2. Insultos, consequências e possíveis desfechos em pacientes hospitalizados com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (EDPOC). Adaptado de Ibrahim et al. [42].

Embora estudos já tenham investigado o impacto da EDPOC na capacidade de exercício [45,46], nenhum deles se preocupou em identificar os fatores associados à recuperação funcional. Como hipótese, uma das condições de potencial influência é a disfunção muscular, que geralmente envolve músculos respiratórios e periféricos em paciente com EDPOC [47]. No entanto, ainda que a força muscular tenha se mostrado determinante para a capacidade de exercício em pacientes com DPOC estável [48],

pouco se sabe se tal condição desempenha algum papel na recuperação da capacidade de exercício após a exacerbação. Estudos prévios com pacientes hospitalizados sugerem que a força muscular é uma boa preditora de alterações no estado funcional [49,50]. No entanto, até onde sabemos, essa associação foi pouco explorada na população com EDPOC. A compreensão sobre os fatores que levam à intolerância ao exercício no período pós-exacerbação é um conhecimento clinicamente útil, pois pode contribuir para a elaboração de estratégias e prioridades terapêuticas que visem melhorar o estado funcional do paciente.

Dessa forma, considerando o *gap* de conhecimento sobre temática anteriormente exposta, nosso grupo de pesquisa conduziu investigação a fim de responder a seguinte pergunta: “Há influência da força muscular respiratória e periférica na recuperação da capacidade de exercício em pacientes com EDPOC?”. O desdobramento dessa pesquisa é apresentado como o terceiro e último estudo desta tese, em artigo científico intitulado “***Respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity after severe exacerbation of COPD? An observational prospective cohort study***” (ANEXO 3), publicado no periódico ***Heart & Lung*** e que teve como objetivo avaliar se a força muscular respiratória e periférica influencia na recuperação da capacidade de exercício em pacientes hospitalizados com EDPOC. Importante mencionar que o desenvolvimento do artigo contou com parceria internacional e *expertise* do Prof. Dr. John Hurst (Respiratory Medicine, University College London).

2.1 REFERÊNCIAS

1. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 4411.
2. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 105-113.
3. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology.* 2021; 72: 604-615.
4. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1: 183-198.
5. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30: 1213-1225.

-
6. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1149-60.
 7. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285-1295.
 8. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 106: 653-658.
 9. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 505-510.
 10. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120: 502-509.
 11. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol*. 2009; 134: 52-58.
 12. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 997-1002.
 13. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55: 1075-1085.
 14. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300 (1): H2-12.
 15. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension*. 2008; 51: 203-210.
 16. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2534-2547.
 17. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1235-1241.
 18. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol*. 2005; 28: 460-6.
 19. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for

-
- Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e002270.
20. Fosse JH, Haraldsen G, Falk K, Edelmann R. Endothelial Cells in Emerging Viral Infections. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 619690.
 21. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 2 Jan 2023.
 22. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 1017-1032.
 23. Prasad M, Leon M, Lerman LO, Lerman A. Viral Endothelial Dysfunction: A Unifying Mechanism for COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96: 3099-3108.
 24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417-1418.
 25. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020; 116: 2177-2184.
 26. Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001634.
 27. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314: 58-62.
 28. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007; 370: 786-796.
 29. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev.* 2010; 19: 113-118.
 30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: 2022 report. 2022: 1-165. Disponível em: <https://goldcopd.org/purchase-gold-reports/>. Acessado em: 3 Jan 2023.
 31. Fabbri LM, Beghé B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. *Thorax.* 2011; 66: 745-747.
 32. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, 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.

-
33. Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1022: 53-62.
 34. Müllerová H, Marshall J, de Nigris E, et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022; 16: 17534666221113647.
 35. Theodorakopoulou MP, Bakaloudi DR, Alexandrou ME, et al. Endothelial Dysfunction during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD.* 2021; 18: 246-253.
 36. Vukic Dugac A, Ruzic A, Samarzija M, Badovinac S, Kehler T, Jakopovic M. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med Hypotheses.* 2015; 84: 155-158.
 37. de Matthaeis A, Greco A, Dagostino MP, et al. Effects of hypercapnia on peripheral vascular reactivity in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 871-878.
 38. Valbuena G, Walker DH. The endothelium as a target for infections. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1: 171-198.
 39. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1600791.
 40. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care.* 2019; 64 (6): 617-628.
 41. Keymel S, Schueller B, Sansone R, et al. Oxygen dependence of endothelium-dependent vasodilation: importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci.* 2018; 14: 297-306.
 42. Ibrahim W, Harvey-Dunstan TC, Greening NJ. Rehabilitation in chronic respiratory diseases: In-hospital and post-exacerbation pulmonary rehabilitation. *Respirology.* 2019; 24: 889-898.
 43. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131 (3): 696-704.
 44. Wageck B, Cox NS, Holland AE. Recovery Following Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Review. *COPD.* 2019; 16: 93-103.
 45. Alahmari AD, Kowlessar BS, Patel AR, et al. Physical activity and exercise capacity in patients with moderate COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016; 48: 340-349.
 46. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest.* 2006; 129: 536-544.

47. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med.* 2010; 104: 1896-1902.
48. Singer J, Yelin EH, Katz PP, et al. Respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity and lower extremity function. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31: 111-119.
49. Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition.* 2002; 18: 616-620.
50. Olguín T, Bunout D, de la Maza MP, Barrera G, Hirsch S. Admission handgrip strength predicts functional decline in hospitalized patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2017; 17: 28-32.

3. ESTUDO 1

Determinantes da disfunção endotelial em pacientes COVID-19 hospitalizados em estado não crítico: um estudo transversal*

Alessandro Domingues Heubel¹, Ariane Aparecida Viana², Stephanie Nogueira Linares¹, Vanessa Teixeira do Amaral², Nathany Souza Schafausser¹, Gustavo Yudi Orikassa de Oliveira², Paula Camila Ramírez^{3,4}, Bruno Martinelli⁵, Tiago da Silva Alexandre⁴, Audrey Borghi-Silva¹, Emmanuel Gomes Ciolac², Renata Gonçalves Mendes¹

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas (LEDOC), Departamento de Educação Física, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colômbia.
4. Departamento de Gerontologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.
5. Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário Sagrado Coração (UNISAGRADO), Bauru, São Paulo, Brasil.

3.1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2. A maioria dos casos de COVID-19 é leve, porém 20% dos pacientes necessitam de hospitalização devido às manifestações graves, como dispneia e insuficiência respiratória [1]. Embora a COVID-19 seja amplamente conhecida por seus sintomas respiratórios resultantes da pneumonia viral, a doença também pode causar várias manifestações extrapulmonares [2]. Em parte, essas manifestações resultam de danos sistêmicos causados pela infecção viral de múltiplos órgãos, incluindo cérebro, intestino, rins, coração e vasos sanguíneos [3].

Um forte racional teórico para o acometimento sistêmico é que a COVID-19 pode ser considerada, em última instância, uma doença endotelial [4]. Achados histológicos *post mortem* já revelaram que pacientes com COVID-19 grave apresentam lesão endotelial em vários leitos vasculares dos pulmões, rins e coração [5]. Como consequência, um endotélio disfuncional tem impacto negativo no controle

* Artigo publicado na revista **Obesity** (fator de impacto 9.298, Qualis A1): "Heubel AD, Viana AA, Linares SN, et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30: 165-171. doi: 10.1002/oby.23311" – ANEXO 1.

da hemostasia, fibrinólise, vasomotricidade, inflamação e permeabilidade vascular [4]. Essas condições, por sua vez, também são determinantes para muitas complicações da COVID-19 grave, como eventos cardiovasculares [6], lesão renal [7], síndrome do desconforto respiratório agudo [8] e distúrbios de coagulação [9].

De fato, há um consenso de especialistas afirmando que a COVID-19 está associada à disfunção endotelial, e essa relação é reconhecida como crucial para a patogênese e gravidade da doença [4,10-12]. No entanto, durante a COVID-19 aguda, algumas condições clínicas também podem interagir para modular o dano endotelial. O envelhecimento, inatividade física e comorbidades (principalmente hipertensão, diabetes e obesidade), que são condições associadas a COVID-19 grave [12,13], também são fatores de risco independentes para disfunção endotelial [14]. Outras condições potencialmente associadas à COVID-19 incluem hiperinflamação sistêmica e estado pró-coagulante, que são características-chave da doença grave e têm o endotélio atuando como um importante regulador [15].

Portanto, embora os fatores de risco para disfunção endotelial sejam conhecidos em outras condições não COVID-19, pouco se sabe sobre os fatores associados durante a COVID-19 aguda. Esse conhecimento é importante para a melhor compreensão dos efeitos do SARS-CoV-2 na biologia endotelial e, mais especificamente, para identificar as características de suscetibilidade à disfunção endotelial durante a COVID-19, com possíveis implicações para terapias direcionadas. Neste estudo, nosso objetivo foi identificar os fatores associados à disfunção endotelial em pacientes hospitalizados com COVID-19 aguda.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra. Trata-se de um estudo observacional, transversal, em duplo centro, incluindo pacientes internados com suspeita de COVID-19 no Hospital Estadual de Bauru (São Paulo, Brasil) e na Santa Casa de São Carlos (São Paulo, Brasil), no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021. Todos os pacientes foram avaliados em leitos de enfermaria em até 72 horas da admissão hospitalar. Foram considerados critérios para inclusão: (1) pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos; (2) diagnóstico laboratorial de COVID-19, com SARS-CoV-2 detectado pelo teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR); (3) estabilidade hemodinâmica sem uso de drogas vasoativas; (4)

respiração espontânea; e (5) Escala de Coma de Glasgow de 15. Foram excluídos pacientes sem confirmação diagnóstica de COVID-19. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (CAAE: 32134720.4.1001.5398 – ANEXO 4) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE: 38936620.5.0000.5504 – ANEXO 4).

Avaliação clínica. Foi realizada anamnese clínica e exame físico à beira do leito para obtenção de características demográficas, história detalhada da doença (incluindo tempo desde os primeiros sintomas), tabagismo, comorbidades, peso, estatura e uso de oxigenoterapia. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (metros) ao quadrado, e os pacientes foram classificados em baixo peso (IMC < 18,5), peso normal (IMC = 18,5 - 24,9), sobrepeso (IMC = 25,0 - 29,9) e obesidade (IMC ≥ 30,0) [16]. Tabagistas atuais foram definidos como aqueles que fumavam no momento do estudo ou que haviam parado de fumar no mês anterior. Os sinais vitais como temperatura corporal, pressão arterial (PA), frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio (SpO₂) foram avaliados em repouso. Os medicamentos em uso foram obtidos do prontuário eletrônico do paciente.

Exames laboratoriais. O hemograma completo foi usado para avaliar a hemoglobina sérica, leucócitos, linfócitos e plaquetas. A inflamação e o perfil de coagulação foram avaliados pelos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), ferritina e dímero-D. A síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19 (SH-COV) foi caracterizada como uma concentração de PCR superior a 150 mg/L ou uma concentração de ferritina superior a 1.500 mg/dL [17]. A creatinina sanguínea foi analisada como marcador da função renal. Todos os dados laboratoriais foram obtidos na admissão hospitalar.

Função endotelial. A função endotélio-dependente foi avaliada pelo método não invasivo de dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) [18]. Antes da medida, os pacientes permaneceram em posição supina por pelo menos 10 minutos e um manguito de PA foi posicionado no antebraço. Um aparelho de ultrassom (SonoSite M-Turbo, FUJIFILM, Bothell, Washington, EUA) foi utilizado para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo e o diâmetro da artéria braquial, que foram registrados continuamente por 1 minuto pré-insuflação do manguito e 3 minutos após

a liberação do manguito durante a hiperemia reativa (Figuras 1 e 2) [19]. Todas as avaliações foram realizadas por um operador experiente com mais de 100 exames/ano, o que é sugerido para manter a competência com o método FMD [20]. Para garantir medidas precisas, foram respeitadas as recomendações para execução da técnica e aquisição dos dados [20]. As análises de fluxo sanguíneo (Doppler tecidual) e diâmetro arterial foram realizadas a partir das imagens e vídeos em modo bidimensional e utilizando um *software* com as funções *edge-detection* e *wall tracking* (Brachial Analyzer for Research, Medical Imaging Applications, Coralville, Iowa, EUA) (Figura 3). A função endotelial foi determinada pela fórmula: $FMD (\%) = ([\text{diâmetro pico} - \text{diâmetro basal}] / \text{diâmetro basal}) \times 100$ [18].



Figura 1. Avaliação da função endotelial por meio da ultrassonografia vascular: (1) manguito de pressão arterial (*cuff*) posicionado no antebraço, e (2) transdutor na topografia da artéria braquial.

Estado físico-funcional. Após a medida da FMD, o estado físico-funcional foi avaliado por meio da força de prensão manual, que foi mensurada utilizando dinamômetro hidráulico Jamar (Sammons Preston, Bolingbrook, Illinois, EUA). Para a realização da medida, o paciente foi posicionado sentado, com o cotovelo fletido a 90 graus e o punho em posição neutra. Ao menos três medidas foram realizadas para

cada mão, e o maior dos valores obtidos entre ambos os lados foi registrado como final [21].

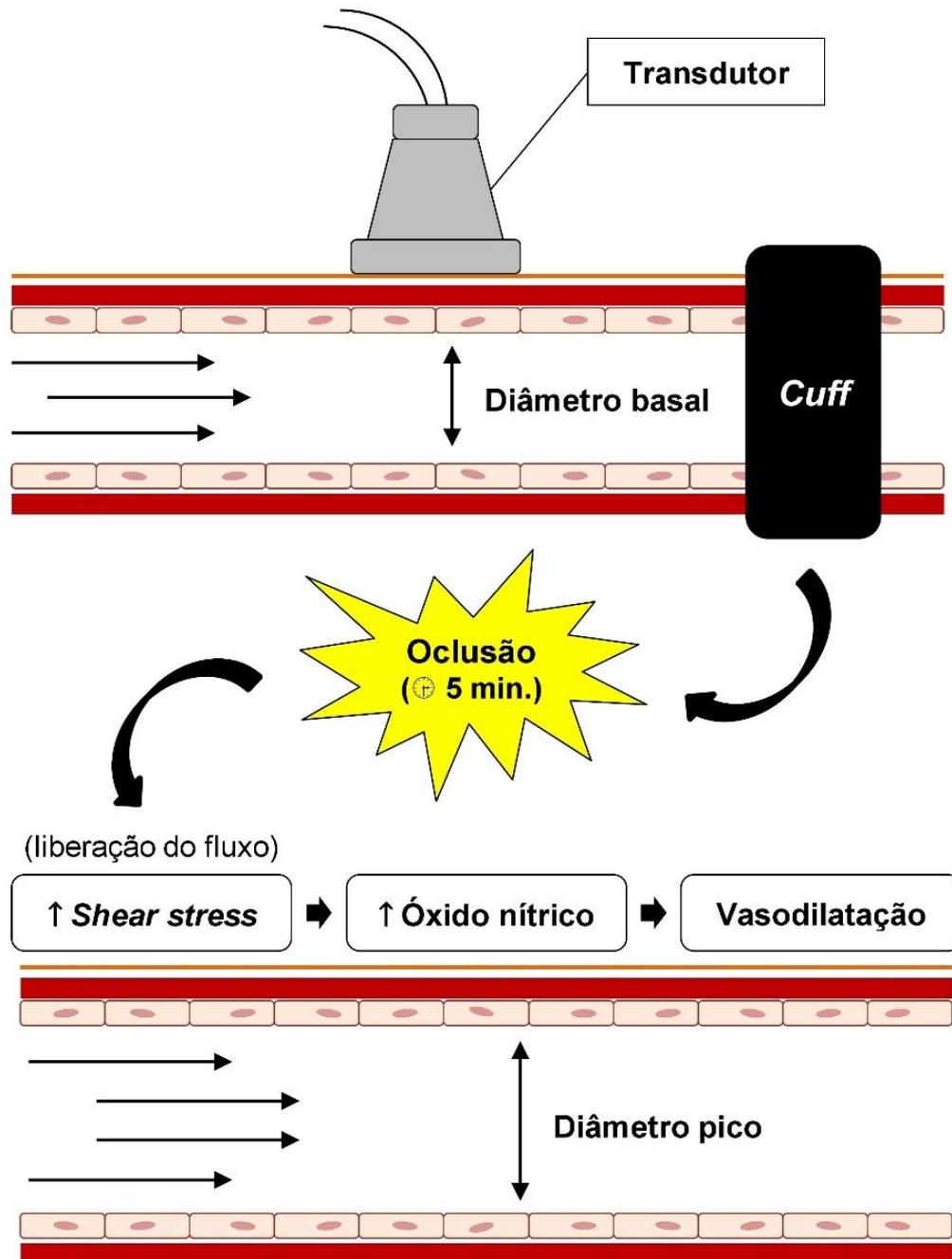


Figura 2. Representação esquemática da avaliação da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*): o diâmetro entre a íntima proximal e distal é calculado antes (diâmetro basal) e por 3 minutos imediatamente após (diâmetro pico) a descompressão da artéria braquial. A liberação da pressão do *cuff* provoca aumento de fluxo para região (hiperemia reativa), promovendo aumento do *shear stress*, maior liberação de óxido nítrico e, conseqüentemente, vasodilatação. Adaptado de Kabbach et al. [19].

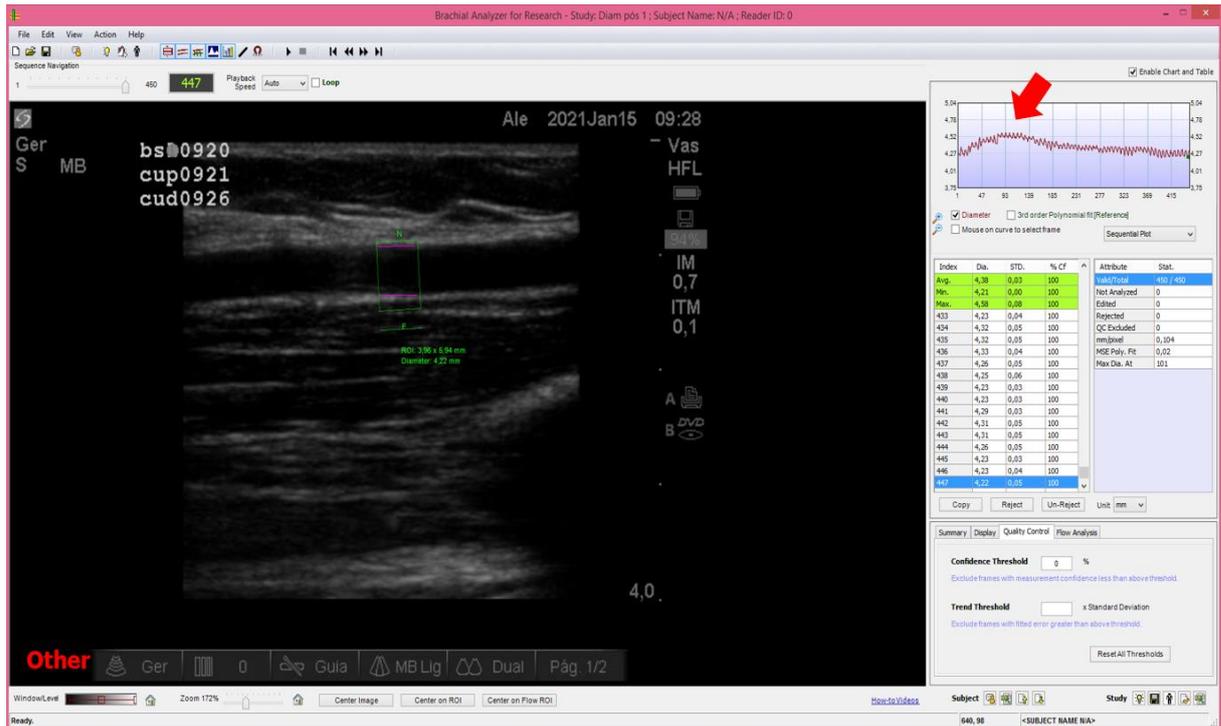


Figura 3. Avaliação do diâmetro da artéria braquial utilizando o programa Brachial Analyzer for Research. Para cada um minuto de vídeo capturado, o programa realiza a decomposição do mesmo em 450 imagens. Para identificação do trecho de maior dilatação arterial, realiza-se avaliação do gráfico de coordenadas (seta vermelha), no qual se observa a variação do diâmetro arterial (eixo Y, em cm) ao longo do tempo (eixo X, em s). Por conseguinte, seleciona-se 75 imagens contínuas que correspondem ao período de maior dilatação, registrando-se principalmente a média do diâmetro arterial neste trecho. Em posse das medidas de diâmetro pré e pós hiperemia reativa, calcula-se a FMD (%): $[(\text{diâmetro pico} - \text{diâmetro basal})/\text{diâmetro basal}] \times 100$. FMD: *flow-mediated dilation*.

Análise estatística. Os dados com distribuição normal e não normal foram apresentados como média (\pm desvio-padrão) e mediana (intervalo interquartil 25-75), respectivamente. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta (%). A análise univariada foi usada para investigar as relações entre a função endotelial (FMD) e as condições clínicas subjacentes. Variáveis de controle com $P < 0,20$ nas análises univariadas foram incorporadas ao modelo multivariado pelo método *stepwise forward*, e aquelas com $P < 0,05$ no modelo final foram consideradas significativamente associadas ao desfecho (FMD) [22]. Para evitar multicolinearidade, um fator de inflação da variância < 5 foi considerado para incluir as variáveis no modelo [23]. O modelo final foi ajustado para idade, sexo, comorbidades, estado físico-funcional, síndrome hiperinflamatória e níveis séricos de dímero-D. Todos os testes estatísticos foram realizados no *software Stata 15* (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

3.3 RESULTADOS

Foram avaliados 132 pacientes, dos quais 11 foram excluídos após a não confirmação da COVID-19, e 12 foram excluídos por falta de dados. Portanto, 109 pacientes com COVID-19 foram incluídos na análise final (Tabela 1). A média de idade da população estudada foi de 51 anos e 51% dos pacientes eram do sexo masculino. A comorbidade mais frequente foi a obesidade (62%), seguida de hipertensão (47%) e diabetes (17%). Nenhum paciente estava abaixo do peso (IMC < 18,5). O tempo médio desde os primeiros sintomas foi de 12 dias, e os seis sintomas mais frequentes relacionados à COVID-19 foram tosse (88%), dispneia (87%), febre (84%), fadiga (73%), mialgia (70%) e cefaleia (62%). Os sinais vitais mostraram controle adequado da frequência cardíaca (80 ± 15 bpm), PA sistólica (124 ± 15 mmHg), PA diastólica (77 ± 12 mmHg), temperatura corporal ($36,3 \pm 0,7$) e frequência respiratória (22 ± 5 rpm). A maioria dos pacientes estava usando oxigênio suplementar (72%) para manter a SpO₂ em $93 \pm 4\%$. Todos os pacientes estavam em uso de anticoagulante profilático e a maioria estava em uso de antibiótico (91%), corticoide (87%) e anti-hipertensivo oral (51%).

A análise de regressão univariada mostrou associação da FMD com IMC, diagnóstico de hipertensão, uso de anti-hipertensivo oral, níveis séricos de creatinina e diâmetro basal da artéria braquial (Tabela 2). Após o ajuste para potenciais confundidores, a análise multivariada mostrou que apenas o IMC ($\beta = -0,19$; intervalo de confiança [IC] 95%: -0,26 a -0,11; $P < 0,001$), diâmetro da artéria basal ($\beta = -1,03$; IC 95%: -1,77 a -0,29; $P = 0,007$) e os níveis sanguíneos de creatinina ($\beta = -1,07$; IC 95%: -1,99 a -0,16, $P = 0,022$) foram associados à FMD ($R^2 = 0,33$, R^2 ajustado = 0,26, $P < 0,001$) (Tabela 3).

3.4 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os determinantes da disfunção endotelial em pacientes não críticos hospitalizados devido à COVID-19. Como principal achado, encontramos uma associação transversal entre a disfunção endotelial, avaliada pela FMD, e o IMC mais elevado em pacientes hospitalizados com COVID-19. A análise de possíveis fatores subjacentes revelou que o maior diâmetro da artéria basal e níveis sanguíneos elevados de creatinina também foram associados à menor FMD.

Tabela 1. Características e parâmetros vasculares dos pacientes com COVID-19

	Total (n = 109)
Idade, anos	51 ± 13
Sexo masculino, n (%)	55 (51)
Índice de massa corporal, kg/m ²	32,6 ± 6,8
Peso normal, n (%)	14 (12)
Sobrepeso, n (%)	28 (26)
Obesidade, n (%)	67 (62)
Tabagista atual, n (%)	10 (9)
Hipertensão, n (%)	51 (47)
Diabetes, n (%)	19 (17)
Asma, n (%)	8 (7)
Insuficiência cardíaca, n (%)	7 (6)
Dias de sintomas, dias	12 ± 4
Frequência cardíaca, bpm	80 ± 15
PA sistólica, mmHg	124 ± 15
PA diastólica, mmHg	77 ± 12
Temperatura corporal, °C	36,3 ± 0,7
Frequência respiratória, rpm	22 ± 5
SpO ₂ , %	93 ± 4
Oxigenoterapia, n (%)	78 (72)
Força de preensão manual, kgf	30,8 ± 11,0
Antibiótico, n (%)	99 (91)
Corticosteroide, n (%)	95 (87)
Anti-hipertensivo oral, n (%)	56 (51)
Betabloqueador, n (%)	13 (12)
Broncodilatador, n (%)	38 (35)
Proteína C reativa, mg/L	66 (35 – 131)
Ferritina, ng/mL	738 (396 – 1463)
SH-COV, n (%)	33 (30)
Dímero-D, mg/L	2,5 ± 6,4
Creatinina, mg/dL	0,9 ± 0,5
Hemoglobina, g/dL	13,7 ± 1,6
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	8,4 ± 4,0
Linfócitos, %	13,4 ± 7,2
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	249 ± 73
Parâmetros vasculares	
Diâmetro arterial basal, mm	4,41 ± 0,78
Fluxo sanguíneo basal, cm/s	20,0 ± 6,9
Fluxo sanguíneo pós-hiperemia, cm/s	50,3 ± 16,4
FMD, mm	0,24 ± 0,10
FMD, %	5,48 ± 2,53

Dados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil 25-75%), ou frequência absoluta (%). PA: pressão arterial; SpO₂: saturação de oxigênio; SH-COV: síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19; FMD: *flow-mediated dilation*.

Tabela 2. Regressão univariada dos fatores potencialmente associados à disfunção endotelial mensurada pela FMD (%)

	Coefficiente β	IC 95%	P
Idade, anos	-0,01	-0,04; -0,03	0,719
Sexo masculino, sim/não	-0,33	-1,29; 0,63	0,498
Índice de massa corporal, kg/m ²	-0,15	-0,21; -0,08	< 0,001
Tabagista atual, sim/não	-0,51	-2,18; 1,15	0,544
Hipertensão, sim/não	-1,23	-2,13; -0,32	0,008
Diabetes, sim/não	-0,41	-1,68; 0,86	0,522
Dias de sintomas, dias	0,04	-0,09; 0,17	0,558
Frequência cardíaca, bpm	-0,02	-0,05; 0,01	0,114
PA sistólica, mmHg	-0,02	-0,05; 0,01	0,168
PA diastólica, mmHg	-0,01	-0,05; 0,03	0,599
SpO ₂ , %	0,01	-0,12; -0,14	0,859
Oxigenoterapia, sim/não	-0,38	-1,45; 0,68	0,474
Força de prensão manual, kgf	-0,01	-0,04; 0,04	0,947
Antibiótico, sim/não	0,19	-1,48; 1,86	0,819
Corticosteroide, sim/não	-0,31	-1,76; 1,12	0,666
Anti-hipertensivo oral, sim/não	-1,08	-2,02; 0,13	0,025
Betabloqueador, sim/não	-1,03	-2,51; 0,44	0,169
Broncodilatador, sim/não	-0,17	-1,19; 0,83	0,729
SH-COV, sim/não	-0,29	-1,34; 0,76	0,585
Dímero-D, mg/L	0,11	-1,11; 1,33	0,860
Creatinina, mg/dL	-1,00	-1,94; -0,06	0,036
Hemoglobina, g/dL	-0,13	-0,42; 0,16	0,380
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	0,01	0,00; 0,01	0,385
Linfócitos, %	-0,02	-0,09; 0,04	0,434
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	0,00	0,00; 0,00	0,385
Diâmetro arterial basal, mm	-0,95	-1,54; -0,35	0,002

IC: intervalo de confiança; FMD: *flow-mediated dilation*; PA: pressão arterial; SpO₂: saturação de oxigênio; SH-COV: síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19.

Tabela 3. Regressão linear múltipla para identificação dos fatores associados à disfunção endotelial mensurada pela FMD (%)

	Coefficiente β	IC 95%	P
Índice de massa corporal, kg/m ²	-0,19	-0,26; -0,11	< 0,001
Diâmetro arterial basal, mm	-1,03	-1,77; -0,29	0,007
Creatinina, mg/dL	-1,07	-1,99; -0,16	0,022

R² = 0,33; R² ajustado = 0,26. FMD: *flow-mediated dilation*; IC: intervalo de confiança. Modelo ajustado pela idade, sexo, hipertensão, diabetes, força de prensão manual, síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19 e dímero-D.

Estudos prévios relataram que, em pacientes com COVID-19, a obesidade está associada a desfechos negativos, como aumento da gravidade da doença, hospitalização, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação

mecânica invasiva e mortalidade [24]. Em nosso estudo, a obesidade foi a comorbidade mais prevalente (62%), seguida de hipertensão (47%) e diabetes (17%). Outros estudos observacionais com pacientes hospitalizados com COVID-19 também encontraram uma alta prevalência de obesidade, com taxas de 61%, 48% e 42%, respectivamente [25-27]. Esses achados tendem a confirmar que pacientes com obesidade são mais propensos à forma grave da COVID-19, com consequente necessidade de internação hospitalar.

Existem algumas hipóteses sobre os mecanismos que sustentam a associação entre obesidade e COVID-19 grave. Esse risco maior foi sugerido como sendo devido à inflamação crônica, comprometimento da função respiratória e perfusão pulmonar, dificuldades no gerenciamento dos cuidados intensivos, disfunção imunológica e complicações metabólicas e cardiovasculares [28]. Em nosso estudo, mostramos que pessoas com obesidade e/ou IMC mais elevado tiveram pior função endotelial durante a COVID-19 aguda. Na prática, esse achado corrobora especulações prévias nas quais se sugeriu a disfunção endotelial como um dos mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco para a forma grave da COVID-19 [29].

Do ponto de vista patológico, a entrada do SARS-CoV-2 na célula humana depende da enzima conversora da angiotensina-2 (ECA2), que funciona como receptor e local de ligação para a proteína S (*Spike*) viral [3]. Embora a ECA2 esteja presente em diferentes células humanas, incluindo pneumócitos tipo II e células endoteliais, esta proteína tem expressão predominante no tecido adiposo subcutâneo e visceral [30]. Por esse motivo, há um referencial teórico que sugere um tropismo elevado do SARS-CoV-2 pelos adipócitos, tornando o tecido adiposo uma espécie de reservatório para disseminação e excreção viral [31]. Curiosamente, essa hipótese de elevada viremia em pacientes com obesidade é corroborada por estudo prévio com pacientes hospitalizados por COVID-19, no qual foi observado que indivíduos com obesidade apresentavam tempo prolongado de testes positivos de *swab* orofaríngeo e/ou nasal, sugerindo eliminação viral duradoura e disseminação prolongada do SARS-COV-2 [32]. Esta condição presumivelmente predispõe os pacientes com obesidade a uma exposição maciça ao vírus. Consequentemente, isso aumentaria a possibilidade de infecção direta às células endoteliais, levando a endotelite sistêmica e disfunção endotelial [5].

Traduzindo esses achados para a prática clínica, é importante destacar um conhecimento prévio de que a diminuição de 1% na FMD está associada ao aumento

de 9% no risco de eventos cardiovasculares [33]. Como nosso estudo revelou um coeficiente β de -0,19 na associação entre IMC e FMD, isso significa que para cada unidade adicional (kg/m^2) de IMC, espera-se uma diminuição de 0,19% na FMD. Dado um contexto prático, quando se compara dois pacientes com COVID-19, um com peso normal (IMC de $20 \text{ kg}/\text{m}^2$) e outro com obesidade (IMC de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$), este último tende a ter uma FMD 1,9% menor. Isso também pode ser especulado como um risco cardiovascular elevado de mais de 17%. Curiosamente, nossos resultados podem apoiar outros estudos populacionais maiores, nos quais um risco aumentado de eventos vasculares foi observado entre pacientes com COVID-19 e obesidade. Por exemplo, em um estudo retrospectivo em 7.606 pacientes hospitalizados com COVID-19, a presença de obesidade foi associada não apenas ao risco aumentado de morte hospitalar, mas também ao alto risco de tromboembolismo venoso [34]. Evidências semelhantes foram encontradas em uma coorte retrospectiva de 609 pacientes hospitalizados por COVID-19, na qual subgrupos de pacientes com obesidade classe I e III tiveram risco significativamente maior de tromboembolismo venoso em comparação com pacientes sem obesidade [35].

Por outro lado, mesmo na ausência de infecção pelo SARS-CoV-2, a obesidade é uma condição frequentemente associada à disfunção endotelial. Os possíveis mecanismos subjacentes são diversos e incluem resistência à insulina, aumento de ácidos graxos livres, estresse oxidativo e baixo grau de estado inflamatório crônico [36]. No entanto, durante a fase ativa da COVID-19, há uma hipótese sugerindo que pacientes com obesidade apresentam um estado inflamatório amplificado, em um fenômeno já conhecido como “tempestade de citocinas” [37]. Em nosso estudo, embora os pacientes apresentassem níveis elevados de PCR e ferritina, não encontramos relação entre a SH-COV e o grau de disfunção endotelial. No entanto, algumas ponderações devem ser realizadas. Primeiro, os exames laboratoriais foram obtidos no início da admissão hospitalar e não foram temporalmente precisos com as avaliações da FMD. Como a avaliação da FMD foi realizada em até 72 horas após a admissão, o estado inflamatório do paciente pode ter mudado, principalmente após a administração de corticoides (87% estavam em uso). Além disso, embora a PCR seja um marcador inflamatório amplamente utilizado na prática clínica, não há associação perfeita ou resposta temporal linear com outros mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina 6 e a procalcitonina [38], que também exercem influência negativa na função endotelial.

Outro achado foi a associação negativa entre a FMD e os níveis séricos de creatinina. Isso pode sugerir um possível papel do dano endotelial no desenvolvimento da disfunção renal, embora em estágio inicial ou leve, uma vez que os níveis médios de creatinina estavam na faixa de normalidade. De acordo com uma meta-análise recente, 28% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 desenvolvem lesão renal aguda (LRA) [39]. Os mecanismos da LRA associada ao COVID-19 são multifatoriais, mas possivelmente incluem coagulopatia, ativação do complemento e disfunção endotelial [40]. Achados histológicos *post mortem* revelaram que pacientes com COVID-19 têm danos endoteliais em vários leitos vasculares extrapulmonares, incluindo a microcirculação renal [5,41]. Essa lesão endotelial renal, conseqüentemente, pode resultar em comprometimento do controle do tônus arteriolar renal, principalmente pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, que favorece um estado de vasoconstrição sustentada, levando à hipoperfusão e azotemia pré-renal [7]. Até agora, além de evidências de análises *post mortem*, poucos estudos verificaram a relação entre dano endotelial e disfunção renal em pacientes com COVID-19. Henry et al. [42] estudaram prospectivamente pacientes hospitalizados por COVID-19 e observaram associação entre o desenvolvimento de LRA e os níveis circulantes de angiotensina-2, que é uma citocina associada à inflamação endotelial e hiperpermeabilidade vascular. Esses resultados, além dos observados em nosso estudo, apontam o comprometimento da função endotelial como uma das possíveis vias para o desenvolvimento da disfunção renal na COVID-19.

Por fim, nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o desenho transversal não é capaz de proporcionar uma relação de causa e efeito entre as variáveis estudadas. Em segundo lugar, a amostragem realizada em apenas dois hospitais apresentou características particulares da população, o que pode limitar extrapolações para outros cenários de atenção à saúde. No entanto, uma condição importante é que, até o final da coleta de dados, não houve registro de circulação de variantes virais nos hospitais participantes. Isso exclui a possibilidade de respostas fisiológicas distintas como resultado da infecção por diferentes cepas do SARS-CoV-2. Além disso, todos os pacientes estavam na condição de infecção primária e não foram vacinados, descartando a chance de contato imunológico prévio com o antígeno viral. Terceiro, usamos apenas o método FMD para avaliar a função endotelial. Embora a FMD seja validada e amplamente utilizada na prática clínica, acreditamos que seria interessante utilizar outros biomarcadores complementares para obter um

perfil mais detalhado da função endotelial. Como quarta limitação, consideramos a falta de investigação adicional do perfil inflamatório. Embora não seja aplicada rotineiramente na prática clínica, a quantificação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6, pode contribuir para uma melhor compreensão do papel da “tempestade de citocinas” associada à COVID-19 na disfunção endotelial. Como quinta e última limitação, é importante registrar que não avaliamos a dilatação vascular mediada por nitroglicerina, que pode ser usada para quantificar a dilatação vascular máxima independentemente do endotélio. Portanto, não foi possível determinar se a vasodilatação foi prejudicada apenas devido à incapacidade das células endoteliais de liberar óxido nítrico, mas também pela perda na integridade das células musculares lisas arteriais.

3.5 CONCLUSÃO

O aumento do IMC foi identificado como o principal fator associado à disfunção endotelial em pacientes hospitalizados com COVID-19 em estado não crítico. Esse achado pode explicar, ao menos parcialmente, uma das vias pelas quais a obesidade pode elevar o risco para a forma grave da COVID-19. Estudos futuros devem avaliar se pacientes com COVID-19 e obesidade podem se beneficiar de uma estratégia terapêutica mais intensa para atenuar a disfunção endotelial.

Agradecimentos. Ao Hospital Estadual de Bauru (HEB), à Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP) e à Santa Casa de São Carlos pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

Financiamento. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, nº 2017/25648-4 e nº 15/26501-1), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código Financiamento 001) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq nº 303399/2018-0).

3.6 REFERÊNCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report

-
- of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239-1242.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26: 1017-1032.
 3. Prasad A, Prasad M. Single Virus Targeting Multiple Organs: What We Know and Where We Are Heading? *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 370.
 4. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3038-3044.
 5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417-1418.
 6. Xu Q, Samanapally H, Nathala P, et al. Outcomes and Risk Factors for Cardiovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021: S1053-0770(21)00277-9.
 7. Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021; e-pub ahead of print 2 March 2021.
 8. Spadaro S, Fogagnolo A, Campo G, et al. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. *Crit Care*. 2021; 25: 74.
 9. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e438-e440.
 10. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 2177-2184.
 11. Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; 56: 2001634.
 12. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020; 314: 58-62.
 13. Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med*. 2021; e-pub ahead of print 13 April 2021.
 14. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1149-1160.

-
15. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020; 196: 143-151.
 16. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: 1-253.
 17. Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e594-e602.
 18. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010; 55: 1075-1085.
 19. Kabbach EZ, Heubel AD, da Luz Goulart C, et al. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2021; 11:461.
 20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 257-265.
 21. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical Assessment Recommendations.* 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists. 1992: 41-44.
 22. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993; 138: 923-36.
 23. Akinwande MO, Dikko HG, Samson A. Variance Inflation Factor: As a Condition for the Inclusion of Suppressor Variable(s) in Regression Analysis. *Open Journal of Statistics.* 2015; 5: 754-767.
 24. Yang J, Ma Z, Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 149: e11.
 25. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28: 1806-1810.
 26. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28: 1200-1204.
 27. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323: 2052-2059.

-
28. Guglielmi V, Colangeli L, D'Adamo M, Sbraccia P. Susceptibility and Severity of Viral Infections in Obesity: Lessons from Influenza to COVID-19. Does Leptin Play a Role? *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 3183.
 29. Tibiriçá E, De Lorenzo A. Increased Severity of COVID-19 in People with Obesity: Are We Overlooking Plausible Biological Mechanisms? *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28: 1374.
 30. Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obes Surg.* 2020; 30: 4615-4617.
 31. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28: 1191-1194.
 32. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. *Obes Res Clin Pract.* 2020; 14: 205-209.
 33. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011; 57: 363-369.
 34. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation.* 2021; 143: 135-144.
 35. Wang SY, Singh A, Eder MD, et al. Association of obesity with venous thromboembolism and myocardial injury in COVID-19. *Obes Res Clin Pract.* 2021: S1871-403X(21)00111-3.
 36. Shankar SS, Steinberg HO. Obesity and endothelial dysfunction. *Semin Vasc Med.* 2005; 5: 56-64.
 37. Dugail I, Amri EZ, Vitale N. High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification. *Biochimie.* 2020; 179: 257-265.
 38. Shimazui T, Matsumura Y, Nakada TA, Oda S. Serum levels of interleukin-6 may predict organ dysfunction earlier than SOFA score. *Acute Med Surg.* 2017; 4: 255-261.
 39. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021; 3: 83-98.
 40. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16: 747-764.

41. Santoriello D, Khairallah P, Bombardieri AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31: 2158-2167.
42. Henry BM, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, et al. Circulating level of Angiotensin-2 is associated with acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Angiogenesis.* 2021; e-pub ahead of print 23 March 2021.

4. ESTUDO 2

Ventilação não invasiva melhora agudamente a função endotelial em pacientes com DPOC exacerbada*

Alessandro Domingues Heubel¹, Erika Zavaglia Kabbach¹, Nathany Souza Schafausser¹, Shane Aaron Phillips², Valéria Amorim Pires Di Lorenzo¹, Audrey Borghi Silva¹, Renata Gonçalves Mendes¹

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.

2. Departamento de Fisioterapia, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, Estados Unidos da América.

4.1 INTRODUÇÃO

A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela piora aguda dos sintomas respiratórios que resulta na necessidade de terapia adicional [1]. A exacerbação da DPOC (EDPOC) é um evento complexo, geralmente associado à dispneia como resultado do aumento da inflamação das vias aéreas, aumento da produção de secreção e acentuado aprisionamento aéreo [1]. Como consequência destas características clínicas, os pacientes com EDPOC sofrem profundo impacto negativo no estado de saúde, muitas vezes levando à necessidade de hospitalização [2].

Durante a EDPOC, os pacientes apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral [3]. Dentre os possíveis mecanismos, a disfunção endotelial pode ser considerada determinante para tais condições, pois desempenha um papel importante na gênese da aterosclerose e desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares [4]. Além disso, alguns estudos já mostraram que a EDPOC prejudica a função do endotélio e, possivelmente, contribui para a morbimortalidade cardiovascular neste perfil de pacientes [5,6].

A ventilação não invasiva (VNI) é uma importante ferramenta terapêutica no manejo de pacientes com EDPOC. Alguns efeitos agudos da VNI incluem melhora

* Artigo publicado na revista **Respiratory Medicine** (fator de impacto 4.582, Qualis A2): "Heubel AD, Kabbach EZ, Schafausser NS, et al. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients. *Respir Med.* 2021; 181: 106389. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106389" – ANEXO 2.

das trocas gasosas (oxigênio e dióxido de carbono), diminuição do trabalho respiratório e dispneia [1]. Outros benefícios, como a melhora da tolerância ao exercício [7], sugerem o uso da VNI não apenas como forma de tratamento da insuficiência respiratória, mas também como coadjuvante da reabilitação intra-hospitalar. Além disso, importantes desfechos positivos, como menores taxas de readmissão e maior sobrevida, reforçam o uso da VNI como terapia contínua durante e na recuperação da EDPOC [8,9].

Embora as principais alterações agudas na função cardíaca e macro-hemodinâmica já tenham sido extensivamente investigadas, ainda faltam evidências acerca dos efeitos da VNI na função vascular periférica. Os potenciais benefícios agudos da VNI na resposta endotelial foram recentemente demonstrados em pacientes com DPOC e insuficiência cardíaca imediatamente após o exercício [10]. Durante a EDPOC, essas possíveis alterações na função endotelial podem ter um significado clínico importante, pois estão relacionadas a riscos de eventos cardiovasculares. Neste estudo, portanto, tivemos como objetivo investigar se a VNI altera agudamente a função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes. Trata-se de um estudo quase-experimental, incluindo pacientes com hipótese diagnóstica de EDPOC e internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (São Paulo, Brasil), de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Todos os pacientes foram avaliados em ambiente de enfermaria de 24 a 48 horas após a admissão e início do tratamento padrão para EDPOC, que consistiu em antibioticoterapia e/ou otimização de broncodilatadores e corticosteroides. Os critérios de exclusão foram idade >80 anos, uso de ventilação mecânica invasiva, câncer de pulmão ou outros tipos, fibrose pulmonar, embolia pulmonar, presença de pneumotórax e/ou drenos torácicos, suspeita de tuberculose pulmonar ativa ou infecção por influenza H1N1, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca sistólica, lesão renal aguda, recusa ou incapacidade de consentir com o estudo, intolerância à VNI e diagnóstico de DPOC não confirmado por espirometria em até 30 dias após a alta hospitalar (Figura 1). Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE: 46431415.0.0000.5504 – ANEXO 5).

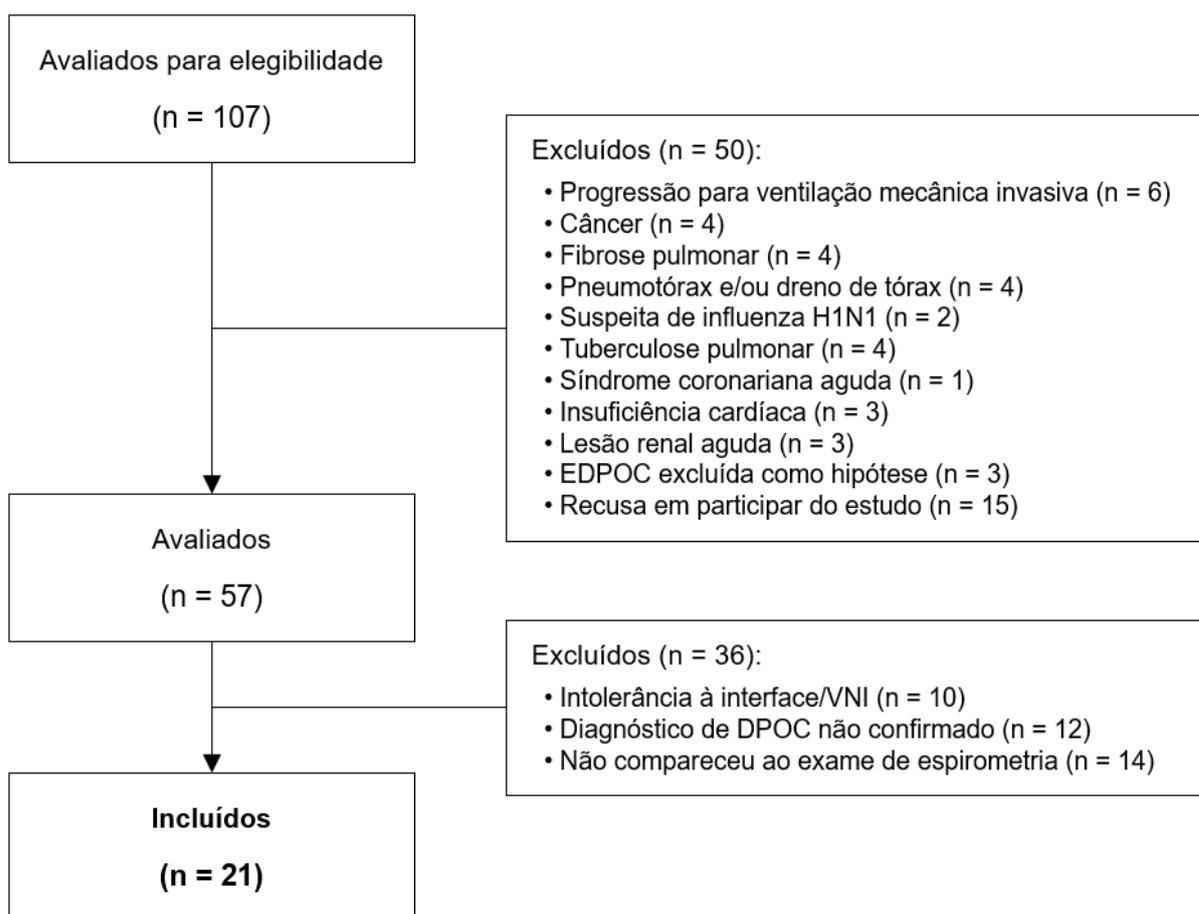


Figura 1. Diagrama de fluxo dos pacientes incluídos no estudo. EDPOC: exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VNI: ventilação não invasiva.

Avaliação clínica e exames laboratoriais. A avaliação inicial incluiu anamnese clínica e exame físico. O paciente foi considerado exacerbador frequente quando relatava duas ou mais exacerbações no último ano [1]. Os sintomas respiratórios foram avaliados utilizando o *COPD Assessment Test* (CAT) e a escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC dispneia) [1]. Uma amostra de sangue venoso foi coletada para realização de hemograma completo e quantificação dos níveis de proteína C reativa (PCR). Antes e após a aplicação da VNI, amostras de sangue arterial foram obtidas para avaliação do pH, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigênio (PaO_2) e saturação arterial de oxigênio (SaO_2).

Função endotelial. A função endotelial foi avaliada imediatamente antes e após a aplicação da VNI, utilizando o método não invasivo de dilatação mediada por fluxo (do inglês, *flow-mediated dilation* [FMD]) [11]. Um equipamento de ultrassonografia

(SonoSite M-Turbo, FUJIFILM, EUA) foi utilizado para avaliar o fluxo sanguíneo e o diâmetro da artéria braquial, de forma contínua, antes e após manobra de hiperemia reativa. Todas as avaliações ultrassonográficas foram realizadas por um operador experiente, com mais de 100 exames/ano, o que é recomendado para manter a competência com o método [12]. Além disso, para garantir medidas repetidas e precisas da FMD (antes e depois da VNI), respeitamos as recomendações para preparação do paciente e execução da técnica [11-13]. Isso também significa que os pacientes não fizeram uso de nenhum tipo de medicamento entre as avaliações da FMD e durante o protocolo de VNI. As análises Doppler e do diâmetro da artéria em imagens bidimensionais foram realizadas usando o *software* Brachial Analyzer for Research (Medical Imaging Applications, EUA). A função endotélio-dependente foi determinada a partir da seguinte fórmula: $FMD (\%) = (\text{diâmetro pico} - \text{diâmetro basal}) / \text{diâmetro basal} \times 100$. Para o aumento de cada 1% nos valores de FMD, estima-se uma redução de quase 10% na no risco cardiovascular [14]. Considerando tal referencial, os pacientes foram subdivididos em dois grupos: não respondedores ($FMD < 1\%$) e respondedores ($FMD \geq 1\%$).

Protocolo de VNI. A VNI foi aplicada com aparelho VPAP Auto 25 (ResMed, EUA), programado com modo de suporte pressórico de dois níveis. As pressões positivas inspiratória (IPAP, do inglês *inspiratory positive airway pressure*) e expiratória (EPAP, do inglês *expiratory positive airway pressure*) foram tituladas de acordo com o conforto do paciente, com ajuste de 8 a 12 cmH₂O e 4 a 6 cmH₂O, respectivamente. Outros acessórios incluíam um circuito respiratório de ramo único e máscara ventilada facial (ou oronasal) com adaptação para fornecimento de oxigênio (Figura 2). Ao utilizar oxigenoterapia, o mesmo fluxo foi mantido antes, durante e após a aplicação da VNI e para obtenção das amostras de sangue arterial. O tempo de aplicação variou de 30 a 60 minutos, de acordo com a tolerância do paciente.

Função pulmonar. A espirometria foi realizada um mês após a hospitalização, considerando a melhor estabilidade clínica e respiratória do paciente. A avaliação foi realizada pré e pós-broncodilatador, utilizando aparelho BreezeSuite (MedGraphics, EUA). Valores absolutos e previstos de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foram obtidos [15]. De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), o VEF₁/CVF pós-

broncodilatador $< 0,7$ foi usado para confirmar o diagnóstico de DPOC, e o VEF_1 (% do previsto) foi considerado para determinar a gravidade da doença e o grau de limitação ao fluxo aéreo [1].



Figura 2. Aplicação da ventilação não invasiva (VNI): equipamento da VNI (1), circuito de ramo único (2), máscara facial (3) e monitorização do paciente (4). Destaque para o ultrassom (5) posicionado a beira do leito, com objetivo de avaliar a função endotelial antes e após a VNI.

Análise estatística. Os resultados foram analisados usando o software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, EUA). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a normalidade dos dados quantitativos, enquanto o teste de Levene foi usado para confirmar a homogeneidade da variância. O teste t não pareado ou teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar as características basais dos subgrupos (não respondedores vs. respondedores), bem como para verificar diferenças da variável resposta (valores delta) à aplicação da VNI. As análises intragrupos antes e após a VNI foram realizadas pelo teste de Wilcoxon ou teste t pareado. As correlações de Pearson e as análises de regressão univariada e multivariada foram realizadas para avaliar a associação das características clínicas com a resposta endotelial.

4.3 RESULTADOS

Dos 107 pacientes avaliados quanto à elegibilidade, 57 tiveram a função endotelial avaliada e 21 foram incluídos na análise final (Figura 1). Com base na resposta endotelial após aplicação aguda da VNI, observamos 9 pacientes não respondedores (FMD < 1%) e 12 pacientes respondedores (FMD ≥ 1%) (Tabela 1). Uma análise das características gerais mostrou que o subgrupo respondedor apresentou índice de massa corporal (IMC) significativamente maior quando comparado ao subgrupo não respondedor ($P = 0,019$). Além disso, as medidas de função pulmonar mostraram uma amostra total com DPOC entre moderado e grave, e aqueles com maior VEF₁ foram mais propensos a ter uma melhor resposta da FMD após VNI ($P = 0,007$).

Os parâmetros e a duração da aplicação da VNI não foram diferentes entre os dois subgrupos (Tabela 2). Em relação à gasometria, enquanto o grupo total e o subgrupo respondedor apresentaram aumento da SaO₂ ($P = 0,045$ e $P = 0,018$, respectivamente), os não respondedores não mostraram alteração após a aplicação da VNI (Tabela 3). Outras variáveis como pH, PaCO₂ e PaO₂ não apresentaram alterações significativas em função do efeito da VNI. A comparação das respostas (valores delta) também não mostrou diferenças para o pH e gasometria arterial entre os subgrupos.

Os resultados do efeito da VNI nas medidas vasculares mostraram aumento da FMD ($P = 0,010$) no grupo total (Figura 3), sem alteração do diâmetro basal da artéria braquial, fluxo sanguíneo basal e na hiperemia (Tabela 3). A partir das diferenças clínicas entre os subgrupos, foram observadas correlações significativas do IMC e VEF₁ com a resposta da FMD após a VNI (Figura 4A e 4C). Corroborando essas relações, análise comparativa entre os subgrupos divididos por IMC e VEF₁ também mostrou diferenças em relação à resposta da FMD (Figura 4B e 3B). Na análise de regressão, embora não tenhamos observado associação das alterações gasométricas, a análise multivariada mostrou que tanto o IMC quanto o VEF₁ foram associados à resposta da FMD após a aplicação da VNI (Tabela 4).

Durante a internação e até 30 dias após a alta hospitalar, não foram registrados eventos cardiovasculares em ambos os subgrupos. O tempo médio de internação hospitalar foi de 6 dias (variando de 4 a 7 dias), sem diferença significativa entre os subgrupos de respondedores e não respondedores ($P = 0,259$).

Tabela 1. Características, medicações, exames laboratoriais e função pulmonar do grupo total e subgrupos de acordo com a resposta da FMD após a VNI

	Total (n = 21)	Não respondedores FMD < 1% (n = 9)	Respondedores FMD ≥ 1% (n = 12)	P
Características gerais				
Idade, anos	68,5 ± 7,9	70,7 ± 8,8	66,9 ± 7,2	0,295
Sexo masculino, n (%)	12 (57)	6 (67)	6 (50)	0,445
IMC, kg/m ²	26,3 ± 4,9	23,5 ± 3,2	28,4 ± 5,0	0,019
Peso normal n (%)	10 (48)	7 (78)	3 (25)	0,017
Sobrepeso, n (%)	6 (29)	1 (11)	5 (42)	0,125
Obesidade, n (%)	5 (24)	1 (11)	4 (33)	0,237
Tabagista atual, n (%)	6 (29)	1 (11)	5 (42)	0,125
Hipertensão, n (%)	14 (67)	7 (78)	7 (58)	0,350
Diabetes, n (%)	3 (14)	0 (0)	3 (25)	0,105
PA sistólica, mmHg	128,6 ± 16,0	125,6 ± 14,5	130,9 ± 17,3	0,462
PA diastólica, mmHg	78,9 ± 8,9	77,3 ± 9,8	80,0 ± 8,4	0,508
Frequência cardíaca, bpm	87,8 ± 12,4	84,7 ± 14,2	90,1 ± 11,0	0,336
Frequência respiratória, rpm	22,1 ± 2,8	21,1 ± 3,4	22,8 ± 2,2	0,197
Oxigenoterapia, n (%)	17 (81)	7 (78)	10 (83)	0,197
Fluxo, L/min	1,6 ± 1,3	1,0 ± 0,8	2,0 ± 1,4	0,072
Exacerbador frequente, n (%)	4 (19)	2 (22)	2 (17)	0,748
mMRC dispneia, escore	3 (2 – 3)	3 (3 – 3)	2 (2 – 3)	0,095
CAT, escore	23,3 ± 8,5	26,5 ± 6,4	20,9 ± 9,4	0,165
Medicações				
Antibiótico, n (%)	19 (91)	9 (100)	10 (83)	0,198
LABA, n (%)	2 (10)	2 (22)	0 (0)	0,086
SABA, n (%)	19 (91)	9 (100)	10 (83)	0,198
LAMA, n (%)	4 (19)	2 (22)	2 (17)	0,748
SAMA, n (%)	17 (81)	9 (100)	8 (67)	0,054
Corticoide inalatório, n (%)	18 (86)	8 (89)	10 (83)	0,719
Anti-hipertensivo, n (%)	11 (52)	5 (56)	6 (50)	0,801
Antiplaquetário, n (%)	7 (33)	4 (44)	3 (25)	0,350
Anticoagulante, n (%)	12 (57)	5 (56)	7 (58)	0,899
Exames laboratoriais				
Hemoglobina, g/dL	14,2 ± 1,6	14,0 ± 1,8	14,2 ± 1,6	0,767
Hematócrito, %	43,6 ± 4,9	43,2 ± 5,0	43,9 ± 5,1	0,759
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	10,5 ± 3,4	10,0 ± 3,1	10,9 ± 3,7	0,562
Linfócitos, 10 ³ /mm ³	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,9	0,835
Eosinófilos, 10 ³ /mm ³	0,16 ± 0,14	0,17 ± 0,15	0,15 ± 0,13	0,798
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	258 ± 72	253 ± 87	261 ± 62	0,796
Proteína C reativa, mg/dL	5,6 ± 6,9	4,5 ± 5,1	6,4 ± 8,1	0,532
Função pulmonar				
VEF ₁ /CVF, %	54,5 ± 11,0	52,6 ± 11,5	56,0 ± 10,8	0,496
VEF ₁ , % predito	48,7 ± 11,9	41,1 ± 10,7	54,4 ± 9,5	0,007
GOLD 2 / 3, n (%)	9 (43) / 12 (57)	1 (11) / 8 (89)	8 (67) / 4 (33)	0,011

Dados em média ± desvio-padrão, frequência absoluta (%) ou mediana (intervalo interquartil 25-75%). FMD: *flow-mediated dilation*; VNI: ventilação não invasiva; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; SpO₂: saturação de oxigênio; mMRC: *modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; LABA: beta-agonista de ação longa; SABA: beta agonista de ação curta; LAMA: antagonista muscarínico de ação longa; SAMA: antagonista muscarínico de ação curta; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Tabela 2. Parâmetros da ventilação não invasiva para o grupo total e subgrupos de acordo com a resposta da FMD após a VNI

	Total (n = 21)	Não respondedores FMD < 1% (n = 9)	Respondedores FMD > 1% (n = 12)	P
Parâmetros da VNI				
IPAP, cmH ₂ O	10,1 ± 1,1	10,6 ± 1,1	9,8 ± 1,1	0,219
EPAP, cmH ₂ O	5,5 ± 1,1	5,9 ± 1,1	5,3 ± 1,1	0,247
Duração, minutos	34,8 ± 7,0	34,4 ± 7,3	35,0 ± 7,1	0,808

Dados em média ± desvio-padrão. FMD: *flow-mediated dilation*; IPAP: *inspiratory positive airway pressure*; EPAP: *expiratory positive airway pressure*.

Tabela 3. Gasometria arterial e parâmetros vasculares antes e após a VNI

	Total (n = 21)		Não respondedores FMD < 1% (n = 9)		Respondedores FMD > 1% (n = 12)	
	Pré	Pós VNI (Δ)	Pré	Pós VNI (Δ)	Pré	Pós VNI (Δ)
Gasometria arterial						
pH	7,38 ± 0,04	+0,03 ± 0,03	7,40 ± 0,02	+0,03 ± 0,03	7,36 ± 0,05	+0,03 ± 0,04
Acidose, n (%)	3 (14)	-	0 (0)	-	3 (25)	-
PaCO ₂ , mmHg	45,3 ± 10,7	-1,9 ± 4,9	40,5 ± 6,2	-2,3 ± 3,3	48,1 ± 12,2	-1,7 ± 5,8
Hipercapnia, n (%)	7 (33)	-	2 (22)	-	5 (41)	-
PaO ₂ , mmHg	64,3 ± 10,3	+5,1 ± 12,5	66,7 ± 9,5	+4,9 ± 7,3	63,0 ± 11,2	+5,3 ± 10,5
SaO ₂ , %	89,8 ± 4,4	+3,6 ± 4,2 ^a	92,4 ± 3,6	+2,1 ± 4,8	88,4 ± 4,3	+4,4 ± 3,9 ^a
Parâmetros vasculares						
Diâmetro basal, mm	4,64 ± 0,71	+0,02 ± 0,20	4,62 ± 0,87	+0,05 ± 0,19	4,65 ± 0,60	-0,07 ± 0,19
Fluxo basal, cm/s	21,1 ± 11,5	-0,5 ± 7,5	18,7 ± 7,8	-0,1 ± 7,4	22,8 ± 13,6	-0,8 ± 7,9
Fluxo hiperemia, cm/s	40,7 ± 16,9	+1,0 ± 7,5	34,9 ± 13,3	+1,9 ± 6,7	45,1 ± 18,6	-0,6 ± 7,3
FMD, mm	0,18 ± 0,09	+0,07 ± 0,11 ^a	0,21 ± 0,11	-0,03 ± 0,08	0,15 ± 0,05	+0,14 ± 0,05 ^{a,b}
FMD, %	3,85 ± 1,76	+1,52 ± 2,43 ^a	4,64 ± 2,01	-0,71 ± 1,56	3,25 ± 1,33	+3,18 ± 1,36 ^{a,b}

Dados em média ± desvio-padrão ou frequência absoluta (%). VNI: ventilação não invasiva; Δ (delta): pós VNI – pré VNI; FMD: *flow-mediated dilation*; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; SaO₂: saturação arterial de oxigênio.

^a: Efeito da VNI, $P < 0,05$. ^b: Diferença entre os subgrupos, $P < 0,05$.

4.4 DISCUSSÃO

Como principal achado deste estudo, verificamos que a aplicação da VNI foi capaz de melhorar agudamente a função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC. Além disso, pudemos demonstrar o perfil clínico daqueles pacientes que responderam à VNI, considerando que o sobrepeso e a gravidade da doença foram determinantes para a melhora da resposta aguda do endotélio. Esses achados sugerem outros possíveis benefícios terapêuticos e revelam, mais uma vez, a

importância da VNI na rotina de tratamento dessa população. Ademais, a significância de nossos resultados tem um valor clínico importante, uma vez que a aplicação da VNI para melhorar a função endotelial pode potencialmente resultar em diminuição do risco cardiovascular.

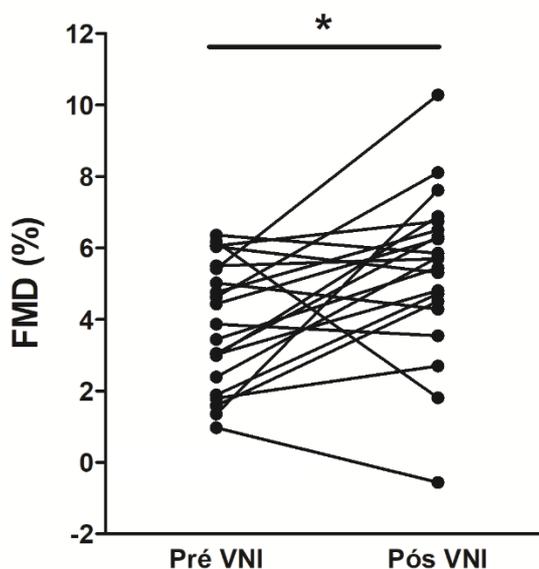


Figura 3. Mensuração da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) antes e após aplicação da ventilação não invasiva (VNI) no grupo total (n = 21). *: Efeito da VNI, $P < 0,05$.

Do ponto de vista fisiológico, a melhora da função endotelial está diretamente associada ao melhor controle da homeostase vascular, sobretudo com maior capacidade de produção de fatores vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*) [14]. Tais efeitos são particularmente benéficos durante a EDPOC, pois esses pacientes tendem a apresentar uma condição crônica de disfunção endotelial [5,6], que pode estar associada à inflamação sistêmica decorrente da DPOC, e que pode ser potencializada pelo quadro infeccioso vigente.

Os mecanismos envolvidos na melhora da resposta endotelial à VNI ainda são incertos. Considerando a amostra total e o grupo respondedor, a aplicação da VNI resultou em melhor SaO₂. No entanto, apenas essa melhora não pode ser interpretada como redução da hipoxemia, uma vez que não houve alteração estatisticamente significativa da PaO₂. Essa condição pode ser explicada pelo aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, com conseqüente deslocamento da curva da oxiemoglobina para a esquerda, o que estaria relacionado ao aumento do pH arterial

e à redução da PaCO_2 , embora tais alterações isoladas não tenham sido estatisticamente significativas.

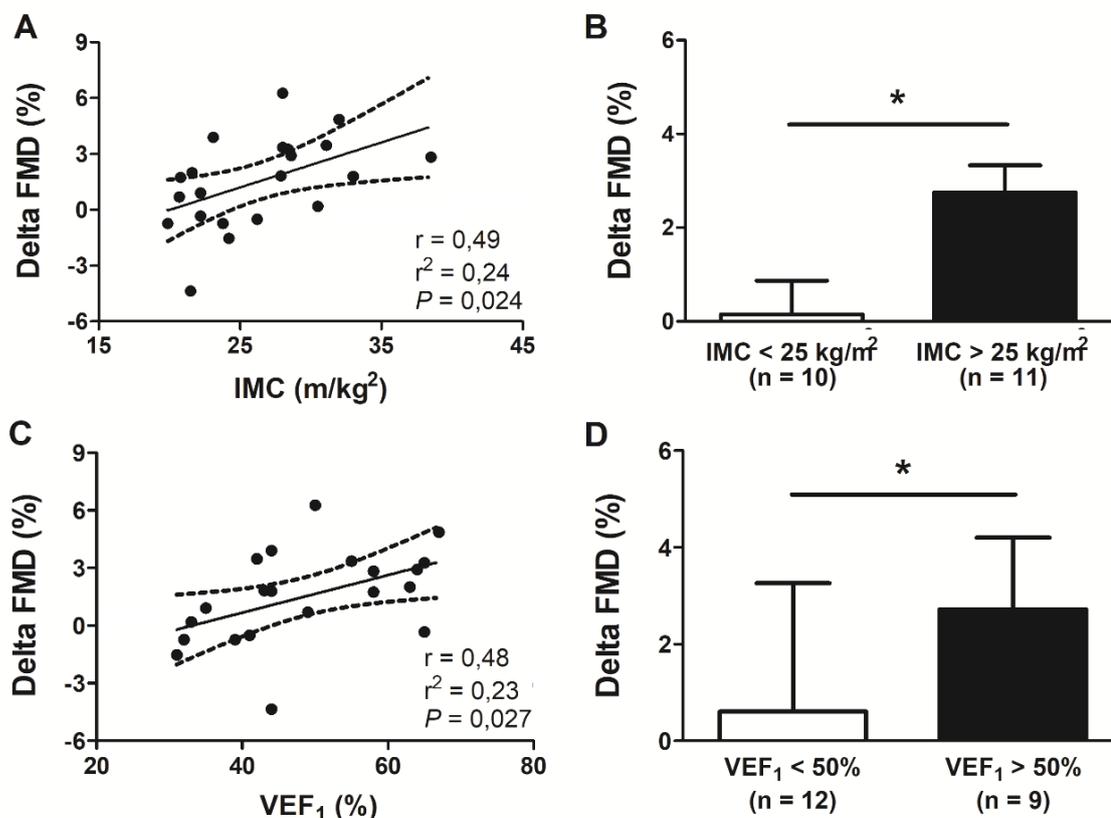


Figura 4. Correlações da magnitude de resposta (delta) da dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) com o índice massa corporal (IMC) (A) e a severidade da doença, determinada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (C). Comparação da resposta da FMD entre os subgrupos de acordo com IMC (B) e a severidade da doença (D). Linha tracejada representa o intervalo de confiança de 95%. *: $P < 0,05$ na comparação entre os subgrupos.

Table 4. Regressão linear univariada e multivariada para identificação dos fatores associados à resposta da FMD (delta FMD) após a VNI

	Análise univariada		Análise multivariada*	
	Coefficiente β (IC 95%)	P	Coefficiente β (IC 95%)	P
IMC, m/kg^2	0,24 (0,04 – 0,45)	0,024	0,21 (0,01 – 0,40)	0,037
VEF_1 , %	0,10 (0,01 – 0,18)	0,027	0,08 (0,05 – 0,16)	0,042
ΔPaCO_2 , mmHg	0,02 (-0,23 – 0,27)	0,858		
ΔPaO_2 , mmHg	0,01 (-0,09 – 0,10)	0,909		
ΔSaO_2 , mmHg	0,06 (-0,23 – 0,34)	0,670		

IC: intervalo de confiança; FMD: *flow-mediated dilation*; VNI: ventilação não invasiva; IMC: índice de massa corporal; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaCO_2 : pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO_2 : pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; SaO_2 : saturação arterial de oxigênio. *: Variáveis independentes cuja associação univariada obteve significância estatística ($P < 0,05$) foram incluídas no modelo multivariado *stepwise* ($r^2 = 0,40$, r^2 ajustado = 0,33, $P = 0,010$).

Dada a não alteração dos gases arteriais, principalmente o dióxido de carbono, podemos inferir uma característica particular da amostra estudada. No momento das avaliações e aplicação da VNI, é provável que a maioria dos pacientes estivesse em estado menos grave, com quadro clínico mais estável e insuficiência respiratória atenuada. Esse achado pode ser verificado pela análise basal da gasometria arterial, na qual se observa pH médio dentro dos limites da normalidade para todos os grupos, com apenas três pacientes apresentando acidose respiratória descompensada. Assim, considerando que a maioria dos pacientes não apresentou qualquer comprometimento da ventilação alveolar, é lógico pensar que o incremento ventilatório mediado pela VNI não proporcionaria grandes alterações nos níveis de PaCO_2 .

As alterações dos gases arteriais também não foram associadas à magnitude da variação da FMD. Em teoria, a associação entre hipoxemia e a piora da função endotelial é atribuída à redução na expressão da NO sintase endotelial (eNOS) [16]. Essa hipótese, no entanto, não é corroborada por nossos achados e também não é confirmada no estudo realizado por Clarenbach et al. [17], em que não houve relação entre os níveis de PaO_2 e a resposta endotelial em pacientes com DPOC estável.

No que diz respeito a relação entre PaCO_2 e função endotelial, Matthaeis et al. [18] estudaram pacientes idosos com EDPOC e encontraram associação positiva entre hipercapnia e aumento da reatividade vascular endotélio-dependente. Esse efeito, segundo os mesmos autores, seria consequência da maior produção de NO pela estimulação da eNOS. Nesse estudo, entretanto, foram incluídos apenas pacientes hipercápnicos, ou seja, com PaCO_2 acima de 45 mmHg [18]. Essa condição difere daquela observada em nosso estudo, em que a maioria dos pacientes apresentavam eucapnia, e não foi observada relação entre alterações da PaCO_2 e variações da FMD como efeito da VNI. Achados semelhantes foram observados em estudo [17] envolvendo pacientes com DPOC estável, em sua maioria na condição de normocapnia, no qual os autores não verificaram associação entre PaCO_2 e FMD após análise de regressão multivariada.

Embora as alterações na gasometria arterial não tenham mostrado relação com a variação da FMD após a VNI, a análise comparativa entre respondedores e não respondedores identificou características clínicas influentes, como o IMC mais elevado e a menor severidade da DPOC. Como se sabe, o sobrepeso e a obesidade geralmente proporcionam alterações na mecânica ventilatória, causando, por exemplo, redução da complacência da caixa torácica e diminuição da mobilidade

diafragmática [19]. Tais condições, somadas à já prejudicada mecânica respiratória da DPOC, podem impor uma carga de trabalho ainda maior sobre os músculos inspiratórios [20].

Como consequência, a elevada sobrecarga inspiratória não só resultaria em maior esforço ventilatório, mas também poderia ser responsável pelo agravamento do quadro inflamatório atual. Isso porque já foi constatado que o esforço inspiratório excessivo está associado ao aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias [21], que estão intimamente relacionadas à disfunção endotelial [22]. Assim, o uso da VNI, além de proporcionar alívio da sobrecarga aos músculos respiratórios, também poderia contribuir como terapia anti-inflamatória. Embora pouco explorado, esse efeito já foi demonstrado em pacientes com DPOC submetidos a uma sessão aguda de exercício, em que se observou que a VNI foi capaz de abolir a resposta pró-inflamatória avaliada pelos níveis séricos de interleucina-6 [23]. No entanto, tais suposições são puramente especulativas, uma vez que, em nosso estudo, não foi avaliada a carga respiratória dos pacientes, e tampouco avaliamos os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias. Ainda vale ressaltar que, embora os níveis basais de PCR não tenham sido diferentes entre os subgrupos, não se pode dizer que ambos tenham perfil inflamatório semelhante, pois não há associação perfeita e resposta temporal semelhante entre a PCR e outros marcadores pró-inflamatórios [24], com potencial influência na função endotelial.

Outra possível explicação pode estar relacionada às alterações no sistema nervoso autônomo, que são frequentemente observadas em pacientes com EDPOC [25]. Como já demonstrado em outros estudos, condições de sobrepeso e obesidade podem causar prejuízo no controle autonômico, com aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática [26,27]. Tais condições, por sua vez, têm importante influência na função do endotélio vascular, pois já foi constatado que a estimulação simpática prejudica a resposta da FMD pelo mecanismo de ativação alfa-adrenérgica [28]. Isso poderia explicar, por exemplo, por que pacientes com excesso de peso apresentaram valores basais de FMD semelhantes ou inferiores aos apresentados por pacientes eutróficos, mesmo com menor grau de gravidade da doença, que é uma característica conhecida por atenuar a disfunção endotelial em outros estudos [17,29].

Hipoteticamente, se os pacientes com maior IMC tivessem maior prevalência de tônus autonômico simpático, é possível que a magnitude da resposta à VNI tenha

sido diferente para ambos os subgrupos. Isso porque já se sabe que o uso da VNI pode promover alterações agudas na modulação autonômica, medida pela variabilidade da frequência cardíaca, em pacientes com DPOC e também durante a exacerbação [30]. Tais efeitos resultariam, principalmente, em diminuição da modulação simpática [31], que poderia ser determinante na reatividade vascular periférica. No entanto, se as respostas vasculares ocorreram em consequência de alterações autonômicas e inflamatórias mediadas pela VNI, essa questão levanta uma perspectiva interessante e deve ser objeto de investigação futura.

Finalmente, uma consideração interessante deve ser feita. Embora os fenótipos da DPOC possam apresentar coexistência de bronquite e enfisema [32], nosso estudo mostrou que os não respondedores (FMD < 1%) apresentaram IMC mais baixo, o que é uma característica típica de pacientes "*pink puffer*", em que o comprometimento predominante é o enfisema pulmonar [33]. Curiosamente, estudo anterior com ex-fumantes observou que a FMD é inversamente associada à porcentagem de enfisema em avaliação por tomografia computadorizada [34]. Em outras palavras, isso significaria: quanto maior a área de enfisema, pior a função endotelial. Embora não tenhamos avaliado a gravidade do enfisema, e os valores basais de FMD tenham sido semelhantes entre os subgrupos, especulamos um maior grau de enfisema para o subgrupo IMC < 25 kg/m², que supostamente foi menos favorecido pela VNI. Portanto, é possível que pacientes com o fenótipo "*blue bloater*" tenham uma melhor resposta endotelial quando comparados aos "*pink puffers*". No entanto, esta hipótese deve ser testada e melhor investigada em ensaios futuros.

Apesar dos achados relevantes e inéditos, nosso estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de um grupo controle e o pequeno tamanho amostral. Outra limitação está relacionada ao equipamento utilizado para VNI, que não permitia o registro do volume corrente expirado e, conseqüentemente, o registro da ventilação minuto. Em pacientes com hipercapnia, especialmente, essa condição pode ter limitado os benefícios da terapia, pois os níveis pressóricos titulados podem ter sido subestimados. Além disso, vale ressaltar que a vasodilatação independente do endotélio não foi avaliada e, portanto, não foram consideradas alterações na estrutura arterial e na musculatura lisa. Por fim, também consideramos como limitação a falta de controle dos mediadores pró-inflamatórios e modulação autonômica, que podem ter desempenhado um papel importante na resposta endotelial após a aplicação da VNI.

4.5 CONCLUSÃO

A VNI melhora agudamente a função endotelial em pacientes hospitalizados com EDPOC. O excesso de peso e a gravidade da DPOC podem representar características importantes para a magnitude da resposta vascular mediada pela VNI. Esses importantes achados podem indicar uma possível novidade para aplicação terapêutica da VNI nessa população, com foco na reabilitação vascular e risco cardiovascular.

Agradecimentos. Ao Hospital Universitário da UFSCar (HU-UFSCar) e à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

Financiamento. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processos nº 15/12763-4 e 15/26501-1) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código Financeiro 001).

4.6 REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2020 report. Disponível em: <https://goldcopd.org/archived-reports/>. Acessado em: 1 Nov 2020.
2. Søggaard M, Madsen M, Løkke A, Hilberg O, Sørensen HT, Thomsen RW. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 455-465.
3. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, 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.
4. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1149-1160.
5. 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: 1-7.

6. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*. 2011; 8: 60-65.
7. Dyer F, Flude L, Bazari F, et al. Non-invasive ventilation (NIV) as an aid to rehabilitation in acute respiratory disease. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 58.
8. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med*. 2014; 108: 722-728.
9. Cheung AP, Chan VL, Liong JT, et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 642-649.
10. Luz Goulart C, Caruso FR, Garcia de Araújo AS, et al. Non-invasive ventilation improves exercise tolerance and peripheral vascular function after high-intensity exercise in COPD-HF patients. *Respir Med*. 2020; 173: 106173.
11. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 57: 497-509.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-265.
13. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1075-1085.
14. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011; 57: 363-369.
15. Pereira CAC. Espirometria. In: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002; 28: 1-82.
16. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol*. 1994; 267: H1921-7.
17. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1194-204.
18. Matthaëis A, Greco A, Dagostino MP, et al. Effects of hypercapnia on peripheral vascular reactivity in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 871-878.

-
19. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci.* 2001; 321: 249-79.
 20. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008;63 (12): 1110-1117.
 21. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans. *Am J Physiol.* 1999; 277: R1013-9.
 22. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2008; 103: 398-406.
 23. Hannink JD, van Hees HW, Dekhuijzen PN, van Helvoort HA, Heijdra YF. Non-invasive ventilation abolishes the IL-6 response to exercise in muscle-wasted COPD patients: a pilot study. *Scand J Med Sci Sports.* 2014; 24: 136-143.
 24. Shimazui T, Matsumura Y, Nakada TA, Oda S. Serum levels of interleukin-6 may predict organ dysfunction earlier than SOFA score. *Acute Med Surg.* 2017; 4: 255-261.
 25. van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010; 2: 215-222.
 26. Rossi RC, Vanderlei LC, Gonçalves AC, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci.* 2015; 193: 138-141.
 27. G. Grassi, Grassi G, Biffi A, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension.* 2019; 74: 349-358.
 28. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 683-688.
 29. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 1211-1218.
 30. Skyba P, Joppa P, Orolín M, Tkáčová R. Blood pressure and heart rate variability response to noninvasive ventilation in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Res.* 2007; 56: 527-533.
 31. Haarmann H, Folle J, Nguyen XP, et al. Impact of Non-Invasive Ventilation on Sympathetic Nerve Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2017; 195: 69-75.
 32. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology.* 2006; 11: 731-740.

33. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932-937.
34. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1200-1207.

5. ESTUDO 3

Força muscular respiratória e periférica influencia na recuperação da capacidade de exercício após exacerbação grave da DPOC? Um estudo de coorte prospectivo observacional*

Alessandro Domingues Heubel¹, Erika Zavaglia Kabbach¹, Naiara Tais Leonardi¹, Nathany Souza Schafausser¹, Débora Mayumi de Oliveira Kawakami¹, Anna Claudia Sentanin¹, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo¹, Audrey Borghi Silva¹, John Hurst², Renata Gonçalves Mendes¹

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.

2. UCL Respiratory, University College London, Londres, Reino Unido.

5.1 INTRODUÇÃO

A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela piora aguda dos sintomas respiratórios, geralmente desencadeada por infecções respiratórias causadas por vírus ou bactérias [1]. O aumento da inflamação das vias aéreas, o aumento da produção de muco e o aprisionamento aéreo acentuado são características fisiopatológicas da exacerbação da DPOC (EDPOC) que contribuem para o aumento da dispneia e outros sintomas, como volume de escarro, tosse e sibilância [1,2]. As consequências dessas características clínicas levam os pacientes com EDPOC a experimentar um profundo impacto negativo no estado de saúde, o que muitas vezes contribui para progressão da doença, aumento das taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade [2].

A intolerância ao exercício é uma importante consequência debilitante da EDPOC [3]. Evidências clínicas sugerem que a redução na capacidade de exercício pode durar meses após a exacerbação, especialmente em casos graves que requerem hospitalização [4]. Nesse contexto, prever a recuperação da capacidade de exercício tem valor prognóstico valioso, dada a influência do comprometimento funcional nas reinternações hospitalares e na mortalidade após EDPOC [5]. No

* Artigo publicado na revista **Heart & Lung** (fator de impacto 3.149, Qualis A3): "Heubel AD, Kabbach EZ, Leonardi NT, et al. Respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity after severe exacerbation of COPD? An observational prospective cohort study. *Heart Lung*. 2022; 58: 91-97. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.11.009" – ANEXO 3.

entanto, embora poucos estudos tenham investigado o impacto da EDPOC na capacidade de exercício [6,7], nenhum deles se preocupou em identificar os fatores associados à recuperação funcional.

A disfunção muscular ocorre com frequência na EDPOC e pode envolver tanto os músculos respiratórios quanto os periféricos [8]. Embora a força muscular seja considerada um determinante da capacidade de exercício em pacientes estáveis [9], pouco se sabe se a mesma desempenha um papel na recuperação após a EDPOC. Evidências anteriores sugerem que a força muscular é um bom preditor de alterações no estado funcional de pacientes hospitalizados [10]. No entanto, isso tem sido pouco investigado em pacientes com EDPOC. Compreender os fatores que levam à intolerância ao exercício no período pós-exacerbação é clinicamente importante, pois pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que melhorem o estado funcional do paciente, como a reabilitação pulmonar pós-exacerbação. Assim, nosso estudo teve como objetivo avaliar se a força muscular respiratória e periférica influencia na recuperação da capacidade de exercício em pacientes hospitalizados devido à EDPOC. Nossa hipótese é que a fraqueza muscular geral limita a recuperação a curto prazo da capacidade de exercício após EDPOC grave.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes. Estudo observacional, prospectivo, incluindo pacientes de ambos os sexos e internados com diagnóstico clínico de EDPOC no Hospital Universitário da UFSCar (São Paulo, Brasil) e na Santa Casa de São Carlos (São Paulo, Brasil), entre outubro de 2016 e novembro 2019. Todos os pacientes foram avaliados em uma enfermaria hospitalar, dentro de 24 a 72 horas após a admissão, e reavaliados 30 dias depois. Os critérios de exclusão foram idade >80 anos, câncer de pulmão ou outros tipos de câncer, cardiopatia aguda, necessidade de transferência para unidade de terapia intensiva, contraindicação ou sem condições clínicas para deambulação e recusa em participar. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE: 46431415.0.0000.5504 – ANEXO 5).

Avaliação clínica. Foi realizada anamnese clínica e exame físico para obtenção de características demográficas, tabagismo, comorbidades, peso e altura corporal, uso

de oxigenoterapia e sinais vitais em repouso. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso dividido pela altura em metros ao quadrado ($IMC = \text{kg}/\text{metros}^2$). Os sintomas respiratórios foram avaliados por meio do *COPD Assessment Test* [2]. A exacerbação frequente foi definida por duas ou mais exacerbações no ano anterior [2]. Os dados laboratoriais foram obtidos no dia da avaliação e incluíam marcadores inflamatórios séricos, como proteína C-reativa, leucócitos e eosinófilos. Os dados de medicamentos foram obtidos do prontuário eletrônico do paciente.

Força muscular respiratória. A força muscular respiratória foi avaliada por meio de um aparelho analógico de manovacuometria previamente calibrado (Ger-Ar, São Paulo, SP, Brasil), com capacidade de medição entre -300 a +300 cmH₂O. Todas as medidas foram realizadas com o paciente na posição sentada, utilizando clipe nasal e bocal retangular. A pressão inspiratória máxima ($PI_{\text{máx}}$) foi obtida por meio de manobra de esforço inspiratório máximo após expiração máxima, próximo ao volume residual. A pressão expiratória máxima ($PE_{\text{máx}}$) foi obtida por meio de um esforço expiratório máximo, após uma inspiração máxima, próxima à capacidade pulmonar total. As manobras foram realizadas no mínimo três vezes e, no máximo, cinco vezes, caso houvesse variação maior que 10% entre os valores obtidos. O tempo de descanso entre as manobras foi de no mínimo 30 segundos ou de acordo com a tolerância do paciente. Os maiores valores de $PI_{\text{máx}}$ e $PE_{\text{máx}}$ foram considerados para análise, e os valores previstos foram calculados de acordo com as equações de referência para a população brasileira [11].

Força de preensão manual. A força de preensão manual foi avaliada por meio de um dinamômetro de mão hidráulico (Jamar, Sammons Preston, Bolingbrook, Illinois, EUA). A medida foi realizada com o paciente sentado, com o cotovelo flexionado a 90 graus e o punho em posição neutra. Foram realizadas pelo menos três medidas para a mão dominante, considerando-se o maior valor para análise. Os valores previstos foram calculados conforme descrito previamente [12].

Força muscular do quadríceps. A força do quadríceps foi avaliada com um dinamômetro portátil (MicroFet 2, Salt Lake City, Utah, EUA), utilizando procedimento padronizado com excelente confiabilidade [13]. A medição foi realizada com o

paciente sentado em uma cadeira ergonômica ajustável, com as pernas suspensas sobre a borda da cadeira, com os quadris e joelhos flexionados a 90 graus (Figura 1). O dinamômetro foi fixado na porção anterior distal da tíbia e cerca de 2 cm acima do maléolo, sob uma faixa inextensível de náilon fixada na região posterior da cadeira ergonômica. Durante o teste, o dinamômetro foi estabilizado pelo avaliador para evitar possíveis deslocamentos sob a faixa. Os pacientes foram instruídos a realizar uma contração voluntária máxima, com base em comando verbal padronizado: “Inspire. Expire e força, força, força!”. A contração voluntária máxima na expiração visou evitar manobra de Valsalva. Três contrações isométricas máximas foram realizadas em ambas as pernas, e a duração de cada contração muscular foi de pelo menos 4 segundos seguidos de 30 segundos de descanso. O maior pico de força isométrica foi obtido para cada perna, e o maior desses dois valores foi considerado a força final do quadríceps (expressa em kgf).



Figura 1. Mensuração da força muscular do quadríceps (A e B) utilizando dinamômetro portátil MicroFet 2 (C). Nota: fotos A e B com finalidade meramente ilustrativa, não envolvendo pacientes do estudo.

Capacidade de exercício. A capacidade de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) [14]. O TC6 foi realizado em corredor de 30 metros, e todos os pacientes foram orientados a caminhar a maior distância possível por 6 minutos (Figura 2). Durante o teste, os sinais vitais foram monitorados e, se necessário, a suplementação de oxigênio foi utilizada para manter a saturação de oxigênio (SpO_2) $\geq 85\%$. O desfecho primário foi a distância no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) em metros. Os valores previstos foram calculados de acordo com a referência para a população brasileira: $DTC6 \text{ prevista} = 890,46 - (6,11 \times \text{idade}) + (0,0345 \times \text{idade}^2) + (48,87 \times \text{sexo}) - (4,87 \times \text{IMC})$ [15]. O TC6 foi repetido 30 dias após a avaliação no hospital, e a recuperação da capacidade de exercício foi determinada pelo Δ DTC6 (DTC6 após 30 dias – DTC6 no hospital). De acordo com a diferença mínima clinicamente importante de 30 metros [14], os pacientes também foram divididos em dois subgrupos: recuperados (Δ DTC6 ≥ 30 metros) e não recuperados (Δ DTC6 < 30 metros).



Figura 2. Teste de caminhada de 6 minutos durante a hospitalização. Retirado de Heubel et al. [16].

Função pulmonar. A espirometria foi realizada 30 dias após a avaliação hospitalar, no mesmo dia do TC6, e pelo menos uma hora antes do teste. A função pulmonar foi

avaliada pré e pós-broncodilatador, usando equipamento de espirometria validado (BreezeSuite, MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). Foram obtidos valores absolutos de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Os valores previstos foram calculados de acordo com a população brasileira [17]. Com base nas recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), a relação $VEF_1/CVF < 0,7$ pós-broncodilatador foi utilizada para confirmar o diagnóstico de DPOC, e o VEF_1 (% do previsto) foi considerado para determinar a gravidade da doença (GOLD I, II, III ou IV) [2].

Análise estatística. Os dados quantitativos são apresentados como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como frequência absoluta (percentual). A normalidade das variáveis contínuas foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A comparação das características dos subgrupos (recuperados vs. não recuperados) foi realizada por meio do teste qui-quadrado, teste t não pareado ou teste U de Mann-Whitney. A capacidade de exercício (DTC6) intragrupo durante a internação e após 30 dias foi comparada por meio do teste t pareado. Os coeficientes de correlação de Pearson foram calculados para verificar a associação entre a recuperação da capacidade de exercício (Δ DTC6) e os parâmetros de força muscular ($PI_{m\acute{a}x}$, $PE_{m\acute{a}x}$, força de preensão manual e força do quadríceps). A regressão linear foi usada para estimar a recuperação da capacidade de exercício usando potenciais preditores de força muscular. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo. Todos os testes estatísticos foram realizados no programa GraphPad Prism 5.0 (San Diego, Califórnia, EUA).

5.3 RESULTADOS

Dos 110 pacientes triados quanto à elegibilidade, 48 foram avaliados na admissão hospitalar e 27 foram incluídos na análise final (Figura 3). De acordo com a DTC6 na internação e após 30 dias, 17 pacientes (63%) recuperaram a capacidade de exercício (Δ DTC6 ≥ 30 m) e 10 pacientes (37%) não (Δ DTC6 < 30 m) (Tabela 1). A análise das características durante a internação mostrou que o subgrupo não recuperado foi tratado com menos beta-agonista de ação curta (SABA) e antagonista muscarínico de ação curta (SAMA) quando comparado ao subgrupo recuperado ($P < 0,05$). Os resultados da força muscular mostraram que, quando comparado ao

subgrupo recuperado, o subgrupo não recuperado apresentou menor força de quadríceps durante a hospitalização ($P = 0,006$), sem diferença significativa para $PI_{\text{máx}}$, $PE_{\text{máx}}$ e força de prensão manual ($P > 0,05$).

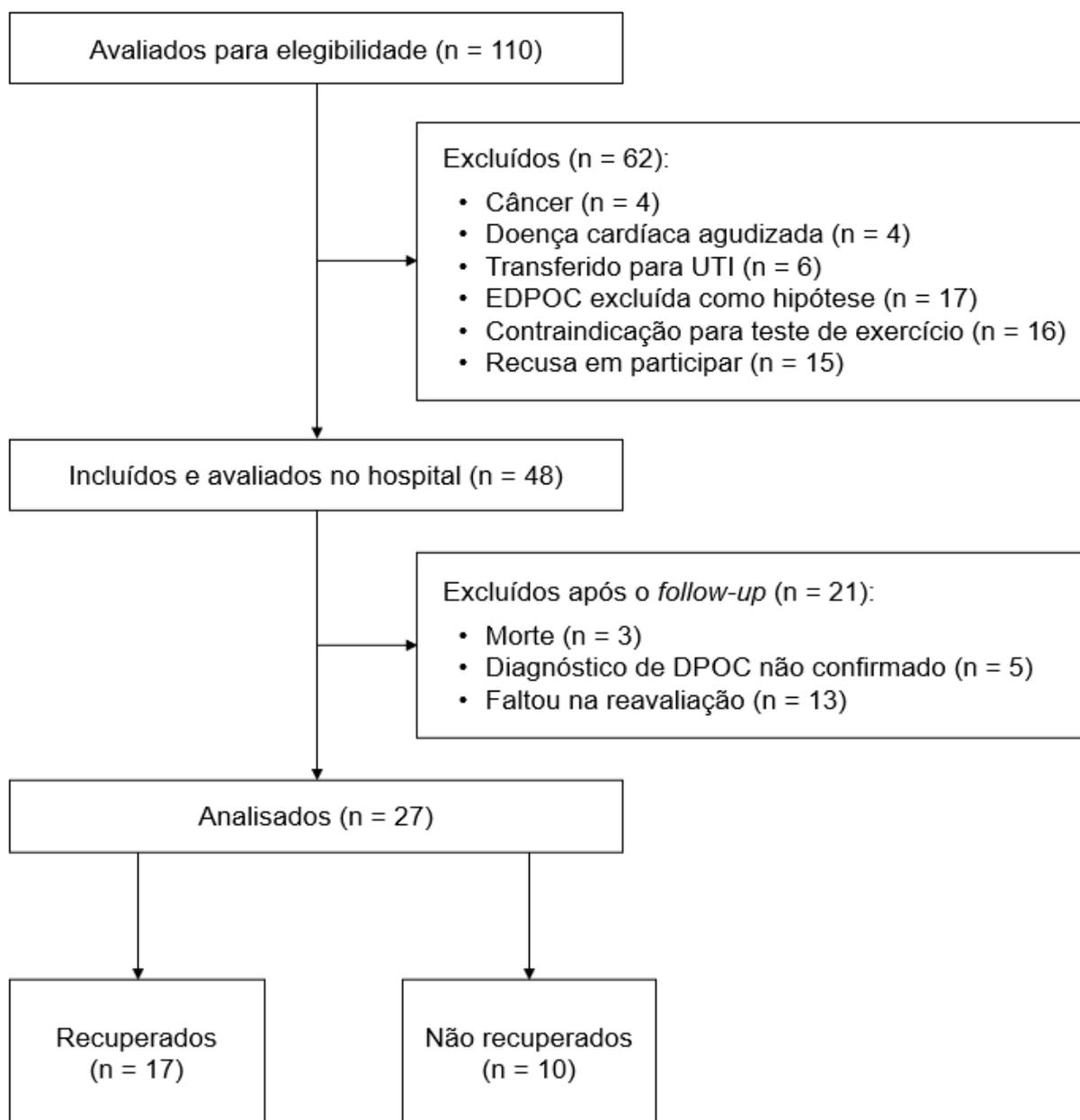


Figura 3. Diagrama de fluxo dos pacientes incluídos no estudo. EDPOC: exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; UTI: unidade de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os subgrupos recuperados e não recuperados apresentaram função pulmonar semelhante ($P > 0,05$), com predomínio de gravidade GOLD III (Tabela 2). Após 30 dias de recuperação, o grupo total ($n = 27$) apresentou aumento significativo da DTC6

absoluta (241 ± 93 m para 306 ± 98 m; $P < 0,001$) e % da DTC6 prevista ($45 \pm 17\%$ para $58 \pm 18\%$; $P < 0,001$) (Figura 4). Na análise de subgrupo, enquanto os pacientes recuperados tiveram uma melhora esperada na DTC6 absoluta (226 ± 93 m para 341 ± 94 m; $P < 0,001$) e prevista ($43 \pm 17\%$ para $64 \pm 17\%$; $P < 0,001$), o subgrupo não recuperado mostrou uma diminuição não significativa na DTC6 absoluta (267 ± 92 m para 250 ± 79 m; $P = 0,105$) e prevista ($50 \pm 19\%$ para $47 \pm 15\%$; $P = 0,097$). Comparando os subgrupos recuperados e não recuperados, respectivamente, não houve diferença quanto ao uso de oxigênio no TC6 durante a internação (82% vs. 60%; $P = 0,201$) e 30 dias depois (6% vs. 0%; $P = 0,434$). Nenhum dos pacientes do subgrupo não recuperado relatou qualquer evento clínico maior durante o seguimento que pudesse justificar a piora da capacidade de exercício.

As análises de correlação (Figura 5) mostraram que os pacientes com pior recuperação da capacidade de exercício (Δ DTC6) apresentaram menor força muscular do quadríceps durante a internação ($r = 0,56$; $P = 0,003$), sem influência das outras medidas de força muscular ($PI_{m\acute{a}x}$, $PE_{m\acute{a}x}$ e força de preensão palmar). A análise por meio de regressão linear simples foi usada para testar se a força do quadríceps (kgf) na hospitalização poderia prever a recuperação da capacidade de exercício após 30 dias. A equação de regressão obtida foi: Δ DTC6 = $-77,107 + (7,498 \times \text{força do quadríceps})$, sendo o modelo estatisticamente significativo ($r^2 = 0,32$, $F = 11,157$, $P = 0,003$). Verificou-se, portanto, que a força do quadríceps é preditora significativa da recuperação da capacidade de exercício ($\beta = 7,498$, intervalo de confiança de 95% de 2,862 a 12,134, com $P = 0,003$).

5.4 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou se a força muscular respiratória e periférica influencia na recuperação da capacidade de exercício após a EDPOC grave. Como principal achado, encontramos que a menor força muscular do quadríceps, avaliada durante a hospitalização, foi associada à pior recuperação da capacidade de exercício, medida pela variação da DTC6 após 30 dias. Adicionalmente, não observamos influência significativa da força muscular respiratória ou da força de preensão manual na recuperação da capacidade de exercício.

Tabela 1. Características dos pacientes avaliados durante a internação: grupo total e subgrupos de acordo com a recuperação da capacidade de exercício após 30 dias da avaliação no hospital

Variáveis	Total (n = 27)	Recuperado (n = 17)	Não recuperado (n = 10)	P
Idade, anos	69 ± 7	68 ± 8	71 ± 6	0,258
Sexo masculino, n (%)	15 (56)	9 (53)	6 (60)	0,722
Índice de massa corporal, kg/m ²	25 ± 5	25 ± 5	24 ± 6	0,635
Tabagista atual, n (%)	8 (30)	6 (35)	2 (20)	0,401
Hipertensão, n (%)	15 (56)	9 (53)	6 (60)	0,722
Diabetes, n (%)	5 (19)	3 (18)	2 (20)	0,879
Frequência cardíaca, bpm	88 ± 21	89 ± 18	86 ± 25	0,666
PA sistólica, mmHg	127 ± 21	130 ± 22	122 ± 17	0,323
PA diastólica, mmHg	77 ± 10	78 ± 10	76 ± 10	0,597
Frequência respiratória, rpm	22 ± 3	23 ± 4	22 ± 2	0,346
SpO ₂ , %	92 ± 3	92 ± 3	93 ± 3	0,638
Oxigenoterapia, n (%)	20 (74)	14 (82)	6 (60)	0,201
CAT, escore	24,4 ± 8,3	24,1 ± 7,8	24,8 ± 9,4	0,841
Exacerbador frequente, n (%)	10 (37)	7 (41)	3 (30)	0,561
Proteína C reativa, mg/L	5,0 ± 6,0	4,1 ± 3,8	6,3 ± 8,5	0,860
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	11,2 ± 3,3	11,4 ± 3,5	10,6 ± 3,1	0,556
Eosinófilos, /mm ³	133 ± 98	139 ± 115	122 ± 64	0,760
SABA, n (%)	17 (63)	14 (82)	3 (30)	0,007
LABA, n (%)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	0,434
SAMA, n (%)	18 (67)	14 (82)	4 (40)	0,024
LAMA, n (%)	3 (11)	2 (12)	1 (10)	0,888
Corticoide inalatório, n (%)	7 (26)	5 (29)	2 (20)	0,590
Corticoide sistêmico, n (%)	20 (74)	13 (77)	7 (70)	0,711
DTC6, metros	241 ± 93	226 ± 93	267 ± 92	0,276
DTC6, % do previsto	45 ± 17	42 ± 17	49 ± 18	0,291
PI _{máx} , cmH ₂ O	45 ± 23	50 ± 27	37 ± 13	0,197
PI _{máx} , % do previsto	51 ± 24	56 ± 26	43 ± 16	0,230
PE _{máx} , cmH ₂ O	56 ± 17	60 ± 19	50 ± 13	0,160
PE _{máx} , % do previsto	50 ± 15	53 ± 16	46 ± 13	0,309
FPM, kgf	21 ± 7	21 ± 8	20 ± 6	0,660
FPM, % do previsto	63 ± 20	61 ± 20	64 ± 22	0,675
Força de quadríceps, kgf	19 ± 6	22 ± 6	15 ± 5	0,006
Tempo de internação, dias	7 ± 2	6 ± 2	8 ± 3	0,353

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou frequência absoluta (porcentagem). PA: pressão arterial; SpO₂: saturação de oxigênio; CAT: COPD Assessment Test; SABA: beta agonista de ação curta; LABA: beta-agonista de ação longa; SAMA: antagonista muscarínico de ação curta; LAMA: antagonista muscarínico de ação longa; DTC6: distância no teste de caminhada de 6 minutos; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima; FPM: força de prensão manual.

Tabela 2. Função pulmonar avaliada após 30 dias da avaliação no hospital: grupo total e subgrupos de acordo com a recuperação da capacidade de exercício

Variáveis	Total (n = 27)	Recuperado (n = 17)	Não recuperado (n = 10)	P
VEF ₁ /CVF	0,52 ± 0,12	0,54 ± 0,12	0,48 ± 0,14	0,280
VEF ₁ , % do previsto	47 ± 14	48 ± 16	45 ± 11	0,635
GOLD II, n (%)	11 (41)	7 (41)	4 (40)	-
GOLD III, n (%)	13 (48)	8 (47)	5 (50)	-
GOLD IV, n (%)	3 (11)	2 (12)	1 (10)	-

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou frequência absoluta (porcentagem). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

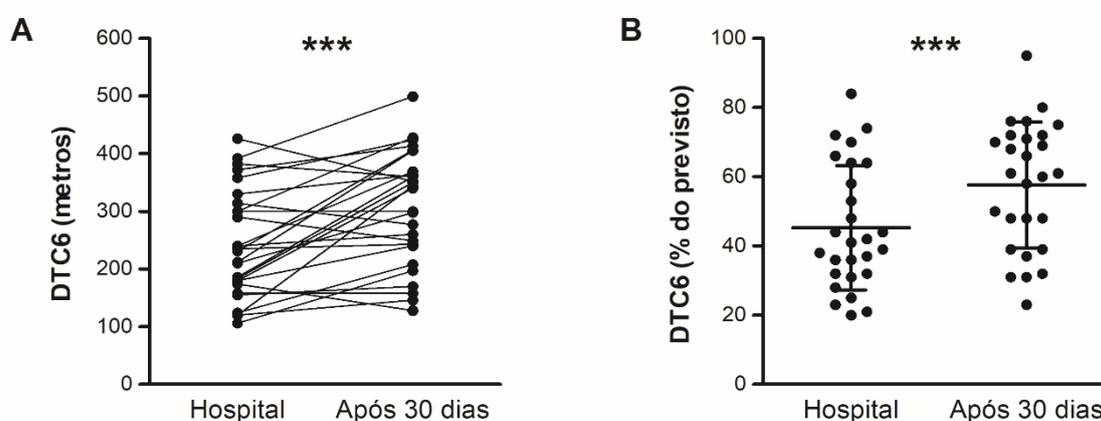


Figura 4. Comparações da distância no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) na hospitalização e após 30 dias de recuperação: (A) DTC6 absoluta (média de 241 ± 93 metros vs. 306 ± 98 metros); e (B) % da DTC6 prevista (média de 45 ± 17% vs. 58 ± 18%). Triplo asterisco (***) : $P < 0,001$.

Nossos achados confirmam que pacientes hospitalizados com EDPOC apresentam capacidade de exercício marcadamente reduzida durante a hospitalização. Embora a capacidade de exercício basal não fosse conhecida, observamos que o grupo total caminhou menos que 50% da DTC6 prevista durante a exacerbação. Achados semelhantes mostrando diminuição da capacidade de exercício também foram relatados em outros estudos. Alahmari et al. constataram que pacientes com EDPOC moderada (não hospitalizados) apresentaram declínio significativo na DTC6, com mediana de 422 metros quando estável para 373 metros no dia 3 pós-exacerbação ($P = 0,001$) [6]. Cote et al. relataram que mesmo pacientes que tiveram apenas uma EDPOC grave apresentaram um declínio médio de 72 metros (~20%) na DTC6 durante a exacerbação [4]. Turan et al. estudaram transversalmente grupos de DPOC pareados por idade, sexo e VEF₁ e descobriram que os pacientes

exacerbados tinham capacidade de exercício significativamente menor em comparação com pacientes estáveis (DTC6 de 232 ± 149 metros vs. 336 ± 120 metros, $P = 0,003$) [18].

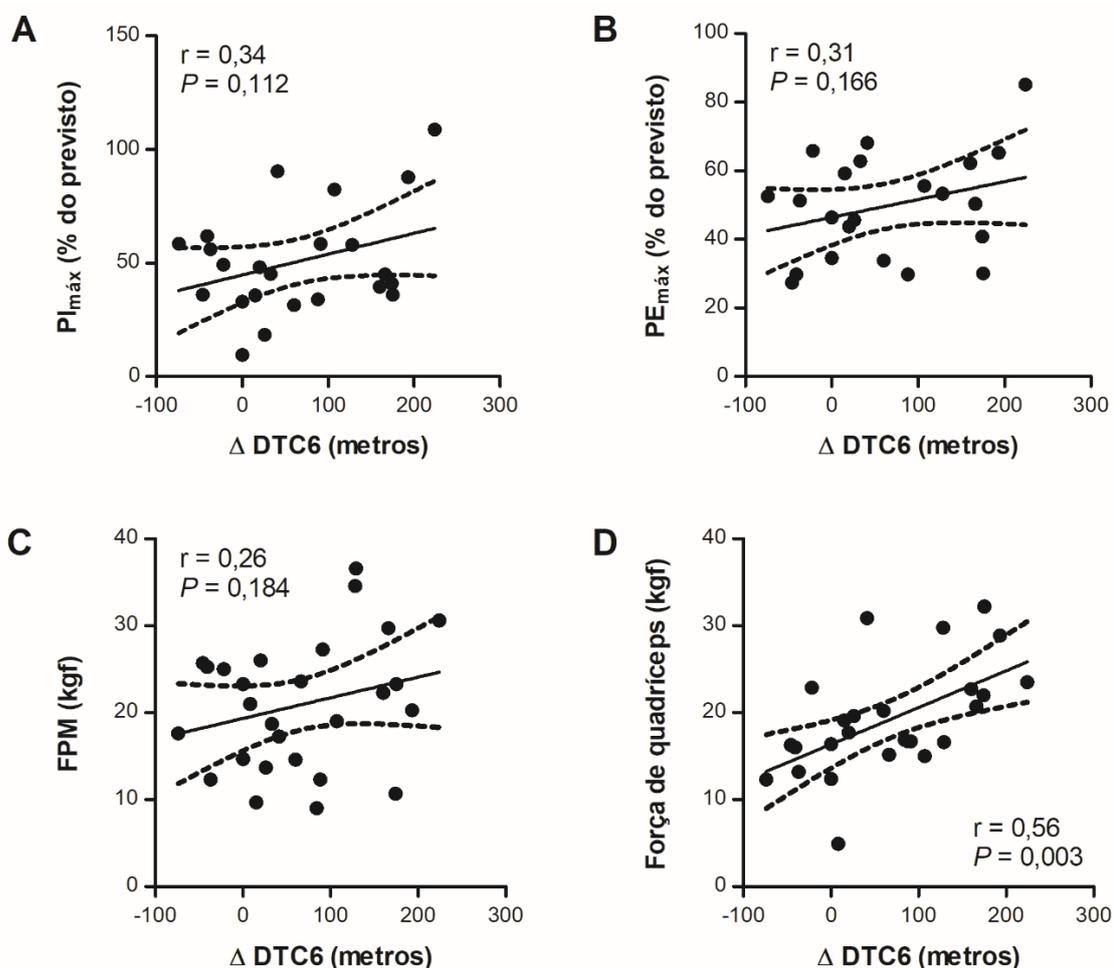


Figura 5. Correlações das medidas de força muscular respiratória (A e B) e periférica (C e D), obtidas durante a hospitalização, com a recuperação da capacidade de exercício, evidenciada pelo Δ da distância no teste de caminhada de 6 minutos (Δ DTC6 = DTC6 após 30 dias – DTC6 na hospitalização). $PI_{m\acute{a}x}$: pressão inspiratória máxima; $PE_{m\acute{a}x}$: pressão expiratória máxima; FPM: força de prensão manual. Linhas tracejadas representam o intervalo de confiança de 95%.

Muitos fatores podem estar relacionados à redução da capacidade de exercício em pacientes DPOC, como idade, gravidade da limitação ao fluxo aéreo, dispneia, força muscular respiratória e força muscular periférica [19]. Durante a EDPOC grave, os pacientes ainda podem cursar com piora da disfunção muscular esquelética, o que seria resultado da combinação de vários fatores, incluindo desuso, inflamação sistêmica, hipóxia, hipercapnia, distúrbios eletrolíticos, tratamento com corticosteroides, nutrição inadequada e desequilíbrio energético [20]. Além disso,

esses pacientes tendem a diminuir drasticamente o nível de atividade física durante a hospitalização, levando a um ciclo de descondicionamento, intolerância ao exercício, aumento de sintomas, imobilidade e fraqueza muscular [3]. Em nosso estudo, embora não tenhamos avaliado diretamente a atividade física durante a internação, verificou-se que os pacientes apresentaram diminuição da força muscular global, uma vez que os valores médios de $PI_{máx}$, $PE_{máx}$ e força de preensão manual estavam abaixo de 70% do previsto. Embora não haja dados sobre a condição muscular anterior dos pacientes, esse achado corrobora outras evidências que sugerem a fraqueza muscular esquelética como importante característica clínica associada à EDPOC [8].

Após a EDPOC, os pacientes podem apresentar recuperação variável, e pouco se sabe sobre a recuperação da capacidade de exercício [5]. Pitta et al. mostraram que pacientes DPOC hospitalizados aumentaram a DTC6 em uma mediana de 64 metros (268 metros para 332 metros; $P = 0,01$) após 1 mês de alta quando comparado ao final do período de internação (dia 8 após a exacerbação) [7]. No entanto, os autores não analisaram o comportamento mais individual e se todos os pacientes melhoraram nesse período de recuperação. Em nosso estudo, encontramos uma recuperação semelhante na DTC6 no grupo total, com aumento médio de 65 metros (241 metros para 306 metros; $P < 0,001$) após 30 dias da avaliação inicial. Entretanto, desse grupo total, 10 pacientes (37%) apresentaram piora ou não recuperaram a capacidade de exercício (267 a 250 m). Em teoria, esse resultado indica que esse subgrupo de pacientes não recuperados estava mais susceptível a desfechos clínicos negativos, considerando que uma menor DTC6 está associada a um maior risco de morte [21], com ponto de corte < 317 metros para predição de mortalidade [22]. Mesmo que esses pacientes não tenham apresentado eventos adversos maiores, é importante ressaltar que o nosso seguimento foi limitado a 30 dias, e os desfechos após esse período não foram registrados.

Os fatores que influenciam a recuperação tardia ou incompleta do exercício após a EDPOC foram pouco estudados. Pitta et al. monitoraram pacientes hospitalizados com EDPOC e verificaram que a redução na força do quadríceps durante a internação foi significativamente correlacionada com menor melhora no tempo de atividade de caminhada (avaliado por acelerômetro) após 1 mês ($r = 0,58$; $P = 0,03$) [7]. Curiosamente, esse grau de correlação está próximo do encontrado em nosso estudo, quando avaliamos a relação entre a força do quadríceps e a recuperação da DTC6 ($r = 0,56$; $P = 0,003$). A explicação mais provável para essa

semelhança pode ser atribuída à forte correlação entre DTC6 e atividade física em pacientes com DPOC ($r = 0,76$, $P < 0,0001$) [23]. Portanto, embora nosso estudo não tenha avaliado diretamente a atividade física, é provável que os pacientes com pior recuperação da capacidade de exercício também tinham baixo nível de atividade física como condição subjacente.

Outro achado importante foi o valor preditivo da força muscular do quadríceps na recuperação da capacidade de exercício. Em nosso modelo de regressão, encontramos coeficiente β de 7,498 na associação entre força do quadríceps e recuperação da capacidade de exercício (Δ DTC6). Isso significa que, para cada 1 kgf de força perdida durante a hospitalização, espera-se diminuição de ~7,5 metros na DTC6 30 dias após a apresentação da exacerbação. Portanto, uma redução de 4 kgf na força muscular do quadríceps representaria uma diminuição de quase 30 metros na DTC6 após 30 dias, o que é interpretado como uma alteração clinicamente significativa, indicando maior risco de morte [24]. Assim, nessa população de pacientes com EDPOC grave, acreditamos que a reabilitação física precoce, inserida num programa de reabilitação pulmonar pós-exacerbação, deva priorizar o aumento da força muscular de membros inferiores, uma vez que isso poderia proporcionar uma recuperação funcional mais satisfatória em curto prazo. Sobre esse assunto, um recente ensaio clínico randomizado mostrou que o treinamento físico precoce promoveu aumento tanto na capacidade de exercício como na força muscular do quadríceps em pacientes hospitalizados com EDPOC [25]. No entanto, esses efeitos benéficos só foram mostrados durante a hospitalização, e mais estudos seriam bem-vindos para avaliar se esses ganhos influenciam positivamente os resultados de curto e médio prazo durante a recuperação da EDPOC.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra foi pequeno, o que limita o poder do estudo. Em segundo lugar, o TC6 foi realizado apenas uma vez durante a internação. Segundo a *European Respiratory Society/American Thoracic Society* [14], dois testes devem ser realizados, pois há evidência sobre a influência do efeito de aprendizagem na DTC6. De fato, esse efeito já foi observado anteriormente em pacientes hospitalizados com EDPOC, mas quando o TC6 foi realizado no dia da alta hospitalar [26]. Em nosso estudo, o TC6 foi realizado de 24 a 72 horas após a internação, e não temos evidências do efeito aprendizagem para este momento. Além disso, acreditamos que a realização de um teste de exercício adicional poderia proporcionar estresse fisiológico desnecessário, com

potencial para influenciar negativamente o estado de saúde do paciente que ainda estava em tratamento clínico para EDPOC. Outra limitação foi a falta de controle dos fatores potencialmente influenciadores na recuperação da capacidade de exercício após a alta hospitalar. Embora ambos os grupos tenham tido tempos de internação hospitalar semelhantes, isso não exclui a possibilidade de que os pacientes tivessem algum grau de sintomas persistentes, o que pode ter limitado a atividade física durante a recuperação. Por fim, a mensuração da força muscular do quadríceps por meio da dinamometria portátil pode ser uma limitação para aplicação na prática clínica, pois seria necessária a aquisição do aparelho de avaliação. Portanto, uma alternativa viável seria a medição por meio de testes manuais de força muscular (por exemplo, escala *do Medical Research Council* para força muscular). No entanto, a concordância desses instrumentos de avaliação, bem como a relação com o desfecho principal (recuperação da capacidade de exercício), deve ser avaliada em estudos futuros.

5.5 CONCLUSÃO

Pacientes EDPOC com fraqueza muscular do quadríceps durante a hospitalização apresentam pior recuperação da capacidade de exercício após 30 dias. Esses resultados sugerem o potencial da força do quadríceps não apenas como um preditor de declínio funcional após a exacerbação, mas também como um marcador clínico útil para identificar pacientes com maior prioridade para um programa de reabilitação pulmonar precoce. Estudos futuros devem avaliar se uma intervenção precoce baseada em exercícios para aumento da força muscular dos membros inferiores poderia oferecer benefícios à recuperação funcional de curto e médio prazo para essa população.

Agradecimentos. À Santa Casa de São Carlos, Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar) e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) pelo auxílio na realização do estudo.

Financiamento. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processos n.º 15/12763-4 e 15/26501-1), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Código Financiamento 001).

5.6 REFERÊNCIAS

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370: 786-796.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2022 Report, 2022. Disponível em: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Acessado em: 1 Out 2022.
3. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J*. 2011; 38: 702-712.
4. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007; 131: 696-704.
5. Wageck B, Cox NS, Holland AE. Recovery Following Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Review. *COPD*. 2019; 16: 93-103.
6. Alahmari AD, Kowlessar BS, Patel AR, et al. Physical activity and exercise capacity in patients with moderate COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016; 48: 340-349.
7. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006; 129: 536-544.
8. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010; 104: 1896-1902.
9. Singer J, Yelin EH, Katz PP, et al. Respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity and lower extremity function. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011; 31: 111-119.
10. Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition*. 2002; 18: 616-620.
11. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32: 719-727.
12. Novaes RD, Miranda AS, Silva JO, Tavares BVF, Dourado VZ. Reference equations for predicting of handgrip strength in brazilian middle-aged and elderly subjects. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2009; 16: 217-212.
13. Sentanin AC, de Facio CA, da Silva MMC, et al. Reliability of Quadriceps Femoris Muscle Strength Assessment Using a Portable Dynamometer and Protocol

-
- Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys Ther.* 2021; 101: 107.
14. 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: 1428-1446.
 15. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013; 17: 556-563.
 16. Heubel AD, Leonardi NT, Mendes RG. Role of Pulmonary Rehabilitation and COPD Exacerbations. In: Jaber S. Alqahtani. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Diagnosis to Treatment.* New York: Nova Science Publishers; 2022. p. 285-297.
 17. Pereira CAC. Espirometria. In: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002; 28: 1-82. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=45. Acessado em: 1 Set 2022.
 18. Turan Z, Özyemişçi Taşkıran Ö, Erden Z, Köktürk N, Kaymak Karataş G. Does hand grip strength decrease in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? A cross-sectional study. *Turk J Med Sci.* 2019; 49: 802-808.
 19. Liao LY, Chen KM, Hsu HF. Cardiopulmonary Endurance of Hospitalized Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nurs Res.* 2020; 69: E27-E36.
 20. Abdulai RM, Jensen TJ, Patel NR, et al. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 433-449.
 21. 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.
 22. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1447-1478.
 23. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 972-977.
 24. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, 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.* 2013; 187: 382-386.

25. Mirza FT, Jenkins S, Harrold M, et al. Initiating exercise training early during the hospitalisation for an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease improves exercise capacity and quadriceps strength: A randomised controlled trial. *Respir Med.* 2020; 2: 100024.
26. Osadnik CR, Borges RC, McDonald CF, Carvalho CR, Holland AE. Two 6-minute Walk Tests Are Required During Hospitalisation for Acute Exacerbation of COPD. *COPD.* 2016; 13: 288-292.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

Os estudos resultantes desta tese trouxeram evidências originais, com relevância clínica, e que certamente contribuem para o avanço científico. Citando os principais achados, e adicionando questionamentos e reflexões para possíveis desdobramentos, concluímos:

1. A obesidade é a condição que mais determina a disfunção endotelial em pacientes com COVID-19. Isso pode explicar, em parte, porque pacientes obesos tendem a apresentar maior risco para agravamento da COVID-19, com complicações multiorgânicas associadas. No entanto, mesmo diante de tal achado, ainda remanesce uma questão relevante: esse maior prejuízo da função endotelial se traduz na piora de desfechos clínicos (ex.: aumento da mortalidade)? Estudos futuros, preferencialmente de natureza longitudinal, devem se debruçar sobre essa questão. Além disso, sob uma perspectiva mais abrangente, nossos resultados reforçam a necessidade urgente de se tratar a obesidade como um problema de saúde pública, uma vez que a doença é um fator de risco não apenas para a forma grave da COVID-19, mas também para inúmeras outras doenças crônicas, como hipertensão arterial e diabetes. Por isso, é fundamental que profissionais da saúde, incluindo fisioterapeutas, tenham preocupação contínua na elaboração de estratégias e implementação de ações que visem diminuir o impacto da obesidade na sociedade.
2. A aplicação da VNI proporciona melhora aguda da função endotelial em pacientes com EDPOC. Embora esse achado traga um novo olhar terapêutico para o uso da VNI, algumas questões importantes ainda permanecem incertas. Por exemplo: quais são os mecanismos subjacentes e moduladores desta resposta? Para essa questão, seria fundamental a realização de estudo com desenho semelhante, mas executado num cenário no qual seja possível o controle de outras variáveis fisiológicas (ex.: função autonômica, oxigenação tecidual, análise de gases respiratórios e dosagem de biomarcadores). Outra questão é: esse mesmo efeito seria observado em outras populações? Para responder tal pergunta, entendemos como necessária a realização de estudos maiores com outras populações, a fim de ampliar a validade externa do

fenômeno observado. Por fim, ainda restam outros dois questionamentos: essa melhora da função endotelial teria um efeito duradouro? Além disso, esse efeito agudo tem impacto sobre desfechos clínicos? Essas questões ainda permanecem em “zona cinzenta” de conhecimento, merecendo especial atenção em futuras investigações.

- 3.** Pacientes com EDPOC e menor força muscular de quadríceps durante a hospitalização apresentam pior recuperação da capacidade de exercício após 30 dias. Esse resultado sugere o potencial da força de quadríceps como marcador de declínio funcional, sendo útil para identificar pacientes em condição de maior vulnerabilidade no curso pós-exacerbação. Além disso, esse achado reforça a importância de se considerar a reabilitação pulmonar precoce, ou seja, iniciada ainda na fase hospitalar. Essa intervenção, baseada principalmente em exercícios terapêuticos individualizados, teria como objetivo melhorar a força muscular, sobretudo de membros inferiores, proporcionando uma recuperação funcional mais satisfatória ao paciente. No entanto, as evidências acerca desse assunto ainda são insuficientes para que haja recomendação definitiva quanto a implementação dessa prática na população com EDPOC. Por isso, como proposta para futuros estudos, sugerimos a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados, cujo objetivo principal seja o de avaliar os impactos da reabilitação pulmonar intra-hospitalar em pacientes com EDPOC, dando especial atenção aos efeitos longitudinais da intervenção em desfechos de saúde.

7. ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2019-2022)

7.1 ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- 2019 - 2022 (jun.) Fisioterapeuta no Hospital Estadual de Bauru (HEB/FAMESP).
- 2022 (jun.) - Atual Fisioterapeuta no Hospital Universitário da UFSCar (HU-UFSCar/EBSERH).
- 2019 - Atual Professor colaborador da especialização em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto, Pediátrico e Neonatal da Faculdade Inspirar. Disciplinas ministradas: “Fundamentos da Ventilação Mecânica”, “Ventilação Mecânica Avançada” e “Ventilação Mecânica Aplicada”.
- 2021 Título de especialista em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto pela Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiopulmonar e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR) e Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO).

7.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

- **2022/2023:**

HEUBEL, A.D.; KABBACH, E. Z.; LEONARDI, N. T.; SCHAFHAUSER, N. S.; KAWAKAMI, D. M. O.; SENTANIN, A. C.; PIRES-DI-LORENZO, V. A.; BORGHI-SILVA, A.; HURST, J.; MENDES, R. G. Respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity after severe exacerbation of COPD? An observational prospective cohort study. **Heart & Lung**, v. 58, p. 91-97, 2023. (Fator de impacto: 3.149, Qualis: A3)

MONTEIRO, C. I.; SIMOES, R. P.; **HEUBEL, A. D.**; SILVA, C. D.; RICCI, P. A.; PETRONILHO, A.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Arterial stiffness can predict cardiorespiratory fitness in type 2 diabetic patients? **European Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 20, p. 28-35, 2022. (Qualis: B2)

VIANA, A. A.; **HEUBEL, A. D.**; AMARAL, V. T.; LINARES, S. N.; OLIVEIRA, G. Y. O.; MARTINELLI, B.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.; CIOLAC, E. G. Can previous levels of physical activity affect risk factors for cardiorespiratory diseases and functional capacity after COVID-19 hospitalization? A prospective cohort study. **Biomed Research International**, v. 2022, p. 1-12, 2022. (Fator de impacto: 3.246, Qualis: A3)

HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; MIGLIATO, G. R.; RUSSO, M. I. S.; BRANDÃO, G. M. S.; ROSCANI, M. G.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Role of arterial stiffness and endothelial dysfunction on lower limb performance in older adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 36, p. 108260, 2022. (Fator de impacto: 3.219, Qualis: A4)

PEREIRA, M. B. C. M.; SIMOES, V. C.; **HEUBEL, A. D.**; KABBACH, E. Z.; SCHAFHAUSER, N. S.; BORGHI-SILVA, A.; ROSCANI, M. G.; MENDES, R. G. Comparing cardiac function and structure and their relationship with exercise capacity between patients with stable COPD and recent acute exacerbation: a cross-sectional study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, p. e20220098, 2022. (Fator de impacto: 2.8, Qualis: B1)

AMARAL, V. T.; VIANA, A. A.; **HEUBEL, A. D.**; LINARES, S. N.; MARTINELLI, B.; WITZLER, P. H. C.; OLIVEIRA, G. Y. O.; ZANINI, G. S.; BORGHI SILVA, A.; MENDES, R. G.; CIOLAC, E. G. Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization. **Medicine And Science in Sports and Exercise**, v. 54, p. 1795-1803, 2022. (Fator de impacto: 6.289, Qualis: A1)

FIRMINO, S. M.; WENDE, K. W.; GREGORIO, J. P.; YUAMOTO, F. Y.; **HEUBEL, A. D.**; KABBACH, E. Z.; SANTOS, P. B.; GOULART, C. L.; POTT-JUNIOR, H.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.; LEAL, A. M. O.; ROSCANI, M. G. Detection of Early Ultrasonographic Markers of Cardiovascular Dysfunction in Prediabetes Patients. **Annals of Vascular Surgery**, v. 82, p. 339-346, 2022. (Fator de impacto: 1.607, Qualis: B2)

- **2021:**

KABBACH, E. Z.; **HEUBEL, A. D.**; GOULART, C. L.; PIRES DI LORENZO, V. A.; PHILLIPS, S. A.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Scientific Reports**, v. 11, p. 461, 2021. (Fator de impacto: 4.996, Qualis: A1)

HEUBEL, A. D.; KABBACH, E. Z.; SCHAFHAUSER, N. S.; PHILLIPS, S. A.; PIRES-DI-LORENZO, V. A.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 181, p. 106389, 2021. (Fator de impacto: 4.582, Qualis: A2)

CASTELLO-SIMÕES, V.; KABBACH, E. Z.; SCHAFHAUSER, N. S.; CAMARGO, P. F.; SIMÕES, R. P.; **HEUBEL, A. D.**; ALQAHTANI, J. S.; PEREIRA, M. B. C. M.; SGARBOSA, N. M.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Brain-heart autonomic axis across different clinical status and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 185, p. 106511, 2021. (Fator de impacto: 4.582, Qualis: A2)

HEUBEL, A. D.; VIANA, A. A.; LINARES, S. N.; AMARAL, V. T.; SCHAFHAUSER, N. S.; OLIVEIRA, G. Y. O.; RAMÍREZ, P. C.; MARTINELLI, B.; SILVA ALEXANDRE, T.; BORGHI SILVA, A.; CIOLAC, E. G.; MENDES, R. G. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study. **Obesity**, v. 30, p. 165-171, 2021. (Fator de impacto: 9.298, Qualis: A1)

MELO, C. G. S.; ZANONI, J. N.; SOUZA, S. R. G.; ZIGNANI, I.; LEITE, A. L.; **HEUBEL, A. D.**; PERLES, J. V. C. M.; BUZALAF, M. A. R. Global Proteomic Profile Integrated to Quantitative and Morphometric Assessment of Enteric Neurons: Investigation of the Mechanisms Involved in the Toxicity Induced by Acute Fluoride Exposure in the Duodenum. **Neurotoxicity Research**, v. 39, p. 800-814, 2021. (Fator de impacto: 3.978, Qualis: A3)

- **2020:**

HEUBEL, A. D.; MENDES, R. G.; BARRILE, S. R.; GIMENES, C.; MARTINELLI, B.; SANTOS, L. N. S.; DAIBEM, C. G. L. Falha de extubação em unidade de terapia intensiva pediátrica: estudo de coorte retrospectivo. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 27, p. 34-40, 2020. (Qualis: B1)

DIONIZIO, A.; MELO, C. G. S.; SABINO-ARIAS, I.; VENTURA, T.; LEITE, A. L.; SOUZA, S. R. G.; **HEUBEL, A. D.**; SOUZA, J. G.; PERLES, J. V. C. M.; ZANONI, J. N.; BUZALAF, M. A. R. Effects of acute fluoride exposure on the jejunum and ileum of rats: Insights from proteomic and enteric innervation analysis. **Science of the Total Environment**, p. 140419, 2020. (Fator de impacto: 10.753, Qualis: A1)

HEUBEL, A. D.; ROSCANI, M. G.; KABBACH, E. Z.; AGNOLETO, A. G.; CAMARGO, P. F.; SANTOS, P. B.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Left Ventricular Geometry in COPD Patients. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 40, p. 341-344, 2020. (Fator de impacto: 3.646, Qualis: A3)

BUENO, L. G.; ZAMUNER, A. R.; GIMENES, C.; **HEUBEL, A.D.**; IWAMOTO, H. C. T.; BARRILE, S. R. Comparação do controle glicêmico e duração da doença na limitação articular e força muscular em idosos com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 28, p. 85-96, 2020. (Qualis: B2)

• **2019:**

HEUBEL, A. D.; GONÇALVES, I. R.; IWAMOTO, H. C. T.; GIMENES, C.; PESSOA, B. V.; MARTINELLI, B.; ARCA, E. A.; BARRILE, S. R. Coexistência de diabetes não influencia a hipotensão pós-exercício em indivíduos com hipertensão. **Ciência & Saúde (PORTO ALEGRE)**, v. 11, p. 211-216, 2019. (Qualis: A4)

MARQUES, T. S.; **HEUBEL, A. D.**; GIMENES, C.; ARCA, E. A.; PESSOA-SANTOS, B. V.; MARTINELLI, B.; ZAMUNER, A. R.; BARRILE, S. R. Lipid profile, functional capacity and ankle-brachial index in active older adults. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 25, p. 316-321, 2019. (Fator de impacto: 0.652, Qualis: B1)

7.3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS

• **2022:**

HEUBEL, A.D.; LEONARDI, N. T.; MENDES, R. G. Chapter 24. Role of Pulmonary Rehabilitation and COPD Exacerbations. In: Jaber S. Alqahtani. (Org.). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Diagnosis to Treatment*. 1 ed. New York: Nova Science Publishers, 2022, p. 285-297.

LEONARDI, N. T.; **HEUBEL, A.D.**; MENDES, R. G. Chapter 8. COPD Case-Findings Tools for COPD Diagnosis. In: Jaber S. Alqahtani. (Org.). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Diagnosis to Treatment*. 1 ed. New York: Nova Science Publishers, 2022, p. 79-88.

7.4 PRÊMIAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS

• **2022:**

3º melhor pôster moderado na área de Fisioterapia Cardiovascular, apresentando no **XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva**. Trabalho: Associação da função vascular com o desempenho funcional dos membros inferiores em idosos com diabetes tipo 2: estudo observacional transversal. Autoria: **HEUBEL, A. D.**; KABBACH, E. Z.; MIGLIATO, G. R.; RUSSO, M. I. S.; BRANDÃO, G. M. S.; ROSCANI, M. G.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.

MECOR Award, com trabalho apresentado no **Congresso da American Thoracic Society**. Trabalho: Improving Knowledge About Length of Hospital Stay, Functional Status and Muscle Strength in COVID-19 Survivors: A Prospective Observational Cross-Sectional Study. Autoria: MENDES, R. G.; **HEUBEL, A. D.**; VIANA, A. A.; LINARES, S. N.; AMARAL, V. T.; OLIVEIRA, G. Y. O.; SCHAFAUSER, N. S.; BORGHI SILVA, A.; CIOLAC, E. G.

Abstract Scholarship, com trabalho apresentado no **Congresso da American Thoracic Society**. Trabalho: Hospital Rehabilitation Using Elastic Bands Provides Early Improvements and Maintenance of Endothelial Function in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD): a Randomized Controlled Trial. Autoria: LEONARDI, N.; KABBACH, E. Z.; SCHAFHAUSER, N. S.; **HEUBEL, A. D.**; SENTANIN, A. C.; CASTELLO-SIMÕES, V.; PIRES DI LORENZO, V. A.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.

- **2021:**

Prêmio na categoria Melhores Trabalhos, no **XII Congresso Nacional de Educação Física e I Congresso Interdisciplinar da Formação Humana em Ciências da Saúde e Desenvolvimento Humano**, da Universidade Estadual Paulista (UNESP - Bauru). Trabalho: Efeito de 12 semanas de telerreabilitação física em pacientes hospitalizados pela COVID-19. Autoria: WITZLER, P. H. C.; AMARAL, V. T.; VIANA, A. A.; **HEUBEL, A.D.**; LINARES, S. N.; OLIVEIRA, G. Y. O.; MENDES, R. G.; CIOLAC, E. G.

- **2019:**

1º Lugar na modalidade e-pôster, com trabalho apresentado no **XII Simpósio de Fisioterapia em Terapia Intensiva e VIII Simpósio de Fisioterapia em Cardiologia**, do Hospital Israelita Albert Einstein. Trabalho: Efeito da ventilação não invasiva na função endotelial de pacientes com DPOC exacerbada. Autoria: **HEUBEL, A. D.**; KABBACH, E. Z.; AGNOLETO, A. G.; SENTANIN, A. C.; PIRES-DI-LORENZO, V. A.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.

3º lugar na modalidade oral, com trabalho apresentado no **43º Congresso Brasileiro de Angiologia e de Cirurgia Vasculuar**, da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculuar. Trabalho: Associação da disfunção endotelial com a rigidez arterial e o espessamento médio-intimal em idosos. Autoria: **HEUBEL, A. D.**; BRANDAO, G. M. S.; KABBACH, E. Z.; RUSSO, M. I. S.; MIGLIATO, G. R.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G.

7.5 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES

- **2022:**

Viviane Volfi de Carvalho. Influência das comorbidades na mortalidade de pacientes com COVID-19 grave na UTI. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Faculdades Integradas de Bauru. Orientadora: Roberta Munhoz Manzano. Coorientador: Alessandro Domingues Heubel.

Karen da Silva Lipi. Mortalidade em pacientes com COVID-19 grave de acordo com as variáveis ventilatórias. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Faculdades Integradas de Bauru. Orientadora: Roberta Munhoz Manzano. Coorientador: Alessandro Domingues Heubel.

- **2020:**

Crislaine Cristina Nascimento Santos. Influência da PEEP na função do ventrículo direito normal: há um valor seguro para sua utilização? 2020. Monografia. (Especialização em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto, Pediátrico e Neonatal) - Faculdade Inspirar. Orientador: Alessandro Domingues Heubel.

7.6 PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE EXTENSÃO

- **2019:**

Projeto: “Saúde cardiovascular: identificação de riscos e educação em saúde” (160 horas). Descrição da atividade: o projeto teve como objetivo identificar um importante fator de risco cardiovascular: a rigidez arterial. Além disso, foram realizadas atividades de educação/orientação de indivíduos com diabetes *mellitus*, sobre os achados de risco e estratégias para melhora da saúde cardiovascular. Todas as atividades foram realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da UFSCar.

7.7 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- **2022:**

I Seminário Online da Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR).

XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (SIFR), da Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR).

- **2021:**

41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP).

- **2020:**

1º Congresso Virtual da Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP).

II Simpósio da Liga de Cardiologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Simpósio Online de Fisioterapia e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), do Departamento de Fisioterapia (CCS), Universidade Estadual de Londrina (UEL).

- **2019:**

40º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP).

43º Congresso Brasileiro de Angiologia e Cirurgia Vasculiar, da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar (SBACV).

XII Simpósio de Fisioterapia em Terapia Intensiva e VIII Simpósio de Fisioterapia em Cardiologia, do Hospital Israelita Albert Einstein.

XI Simpósio Acadêmico de Atualizações em Diabetes Mellitus, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

7.8 OUTRAS INFORMAÇÕES

Resumos publicados em anais de eventos científicos: 45.

Apresentações de trabalho em eventos científicos: 28.

Pareceres técnicos para revistas/eventos científicos: Therapeutic Advances in Respiratory Disease (1 parecer), Jornal Brasileiro de Pneumologia (1 parecer), Salusvita (1 parecer), Biomed Research International (1 parecer), Projetos de Iniciação Científica e Tecnológica PIBIC, PIBIC-Af, PIBITI e ICTSR – UFSCar (2 pareceres). Total: 6 pareceres.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0268406461810882>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0681-3972>

ANEXO 1 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 1

Received: 8 July 2021 | Revised: 24 August 2021 | Accepted: 21 September 2021

DOI: 10.1002/oby.23311

ORIGINAL ARTICLE



Obesity Biology and Integrated Physiology

Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study

Alessandro Domingues Heubel¹ | Ariane Aparecida Viana² |
 Stephanie Nogueira Linares¹ | Vanessa Teixeira do Amaral² | Nathany Souza Schafhauser¹ |
 Gustavo Yudi Orikassa de Oliveira² | Paula Camila Ramirez^{3,4} | Bruno Martinelli⁵ |
 Tiago da Silva Alexandre⁴ | Audrey Borghi-Silva¹ | Emmanuel Gomes Ciolac² |
 Renata Gonçalves Mendes¹

¹Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

²Exercise and Chronic Disease Research Laboratory, Department of Physical Education, School of Sciences, São Paulo State University, Bauru, São Paulo, Brazil

³Department of Physical Therapy, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia

⁴Department of Gerontology, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

⁵Department of Physical Therapy, Sacred Heart University Center, Bauru, São Paulo, Brazil

Correspondence

Renata Gonçalves Mendes,
 Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory (LACAP), Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos (UFSCar), Rod. Washington Luis, Km 235, São Carlos, São Paulo, Brazil
 - Postal Code: 13565-905.
 Email: renatamendes@ufscar.br

Funding information

This study was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP #2015/09259-2 and #2015/26501-1) and by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES - Finance Code 001). VTA and EGC were supported by the CAPES (Finance Code 001). EGC was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq #303399/2018-0).

Abstract

Objective: The aim of this study was to identify determinants of endothelial dysfunction in patients hospitalized with acute COVID-19.

Methods: A total of 109 hospitalized COVID-19 patients in noncritical status were cross-sectionally studied. Clinical data (age, sex, comorbidities, and medications) and BMI were assessed. Laboratory tests included serum hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, platelets, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, and creatinine. Physical status was evaluated using a handgrip dynamometer. Endothelial function was assessed noninvasively using the flow-mediated dilation (FMD) method.

Results: The sample average age was 51 years, 51% of patients were male, and the most frequent comorbidity was obesity (62%). Univariate analysis showed association of lower FMD with higher BMI, hypertension, use of oral antihypertensive, higher blood levels of creatinine, and larger baseline artery diameter. After adjusting for confounders, the multivariate analysis showed BMI (95% CI: -0.26 to -0.11; $p < 0.001$) as the major factor associated with FMD. Other factors associated with FMD were baseline artery diameter (95% CI: -1.77 to -0.29; $p = 0.007$) and blood levels of creatinine (95% CI: -1.99 to -0.16; $p = 0.022$).

Conclusions: Increased BMI was the major factor associated with endothelial dysfunction in noncritically hospitalized COVID-19 patients. This may explain one of the pathways in which obesity may increase the risk for severe COVID-19.

ANEXO 2 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 2

Respiratory Medicine 181 (2021) 106389



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/rmed>

Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients

Alessandro Domingues Heibel^a, Erika Zavaglia Kabbach^a, Nathany Souza Schafhauser^a, Shane Aaron Phillips^b, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo^a, Audrey Borghi Silva^a, Renata Gonçalves Mendes^{a,*}

^a Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

^b Department of Physical Therapy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America

ARTICLE INFO

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Noninvasive ventilation
Peripheral vascular function

ABSTRACT

Purpose: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is associated with an elevated risk of cardiovascular events, which can be linked to endothelial dysfunction. In this study, we aimed to investigate whether noninvasive ventilation (NIV) acutely changes endothelial function in hospitalized AECOPD patients.

Methods: Twenty-one AECOPD patients were assessed in a hospital ward setting from 24 to 48 h after admission. NIV was applied using a ventilator with bilevel pressure support. Before and after NIV protocol, patients were evaluated regarding (1) endothelium-dependent function, assessed non-invasively using the flow-mediated dilation (FMD) method; (2) arterial blood gas analysis. Other baseline evaluations included clinical and anthropometric data, and laboratory tests.

Results: The total group showed a significant improvement in FMD as a result of NIV effect ($P = 0.010$). While arterial carbon dioxide and oxygen were not altered, oxygen saturation increased after NIV ($P = 0.045$). The subgroup comparison of responders ($FMD \geq 1\%$) and non-responders ($FMD < 1\%$) showed significant baseline differences in body mass index (BMI) ($P = 0.019$) and predicted forced expiratory volume in one second (FEV_1) ($P = 0.007$). In univariate and multivariate analyses, both BMI and FEV_1 were determinant for endothelial response to NIV.

Conclusion: NIV acutely improves endothelial function in hospitalized AECOPD patients. Overweight and COPD severity may represent important characteristics for the magnitude of peripheral vascular response.

1. Introduction

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is characterized as an acute worsening of respiratory symptoms that results in additional therapy [1]. AECOPD is a complex event, usually associated with dyspnea as a result of increased airway inflammation, increased mucus production and marked gas trapping.¹ As a consequence of these clinical features, AECOPD patients have a significant negative impact on the health status, with an increased rate of hospitalization [2].

During AECOPD, patients present an elevated risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction and stroke [3]. As a possible

mechanism, endothelial dysfunction can be considered determinant for such conditions as it plays an important role in the genesis and development of several cardiovascular diseases [4]. In addition, some studies already showed that AECOPD condition impairs endothelial function, and possibly contributes to cardiovascular morbidity and mortality in this population [5,6].

Noninvasive ventilation (NIV) is an important therapeutic tool in the management of AECOPD patients. Some acute NIV effects include improvement of gas exchange (oxygen and carbon dioxide), a decrease in work of breathing and severity of breathlessness [1]. Other benefits, such as improvements in exercise tolerance [7], suggest using NIV not only as a way of treating respiratory failure, but also as an adjunct of the

* Corresponding author. Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory (LACAP), Federal University of São Carlos (UFSCar), Rod. Washington Luís, Km 235, São Carlos, SP, CEP: 13565-905, Brazil.

E-mail addresses: adheibel@yahoo.com.br (A.D. Heibel), erika_zk@hotmail.com (E.Z. Kabbach), nathany-92@hotmail.com (N.S. Schafhauser), shanep@uic.edu (S.A. Phillips), vallorenzo@ufscar.br (V.A. Pires Di Lorenzo), audreyborghi@gmail.com (A. Borghi Silva), renatamendes@ufscar.br (R.G. Mendes).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106389>

Received 2 November 2020; Received in revised form 11 March 2021; Accepted 29 March 2021

Available online 2 April 2021

0954-6111/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ANEXO 3 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 3

Heart & Lung 58 (2023) 91–97



Contents lists available at ScienceDirect

Heart & Lung

journal homepage: www.heartandlung.com



Respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity after severe exacerbation of COPD? An observational prospective cohort study



Alessandro D. Heubel¹, Erika Z. Kabbach², Naiara T. Leonardi², Nathany S. Schafhauser²,
Débora M.O. Kawakami², Anna Claudia Sentanin², Valéria A. Pires Di Lorenzo²,
Audrey Borghi Silva², John R. Hurst², Renata G. Mendes^{2,*}

¹Federal University of São Carlos (UFSCar), Department of Physical Therapy, São Carlos, Brazil

²UCL Respiratory, University College London, London, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article History:

Received 11 October 2022

Revised 6 November 2022

Accepted 18 November 2022

Available online 23 November 2022

Keywords:

COPD

Hospitalization

Muscle strength

Exercise capacity

ABSTRACT

Background: Patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) have decreased exercise tolerance, which may persist for months. In this context, little is known about the associations between muscle strength and recovery of exercise capacity.

Objective: To assess whether respiratory and peripheral muscle strength influence recovery of exercise capacity in patients hospitalized due to AECOPD.

Method: Twenty-seven AECOPD patients (aged 69 ± 7 years, 56% male) were included. The following assessments were performed within 24 to 72 h of hospital admission: (i) respiratory muscle strength, measured by maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP); (ii) peripheral muscle strength, assessed by handgrip and quadriceps muscle strength; and (iii) exercise capacity, measured by 6-min walking distance (6MWD). The 6MWD was reassessed 30 days later to determine the recovery of exercise capacity.

Results: After 30 days, while 68% of the patients showed clinically important improvement in the 6MWD (recovery ≥ 30 m), 37% showed no change (recovery < 30 m). During hospital stay, the non-recovered group had lower quadriceps muscle strength compared to the recovered group (15 ± 5 vs. 22 ± 6 kgf; $P = 0.006$), with no significant difference for MIP, MEP and handgrip strength. Only quadriceps muscle strength was associated with recovery of exercise capacity ($r = 0.56$; $P = 0.003$).

Conclusion: AECOPD patients with quadriceps muscle weakness during hospitalization have poor recovery of exercise capacity after 30 days. This finding suggests the importance of early rehabilitation to improve quadriceps strength and accelerate functional recovery after AECOPD.

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is characterized as an acute worsening of respiratory symptoms, which is usually triggered by respiratory infections caused by viruses or bacteria.¹ Increased airway inflammation, increased mucus production and marked gas trapping are pathophysiological hallmarks of AECOPD that contribute to increased dyspnea and other symptoms such as sputum volume, cough and wheeze.^{1,2} Consequences of these clinical features lead AECOPD patients to experience a profound negative impact on health status, which often

contributes to disease progression and increased rates of hospitalization, morbidity and mortality.²

Exercise intolerance is a major debilitating consequence of AECOPD.³ Clinical evidence suggests that reduction in exercise capacity commonly lasts for months after AECOPD, especially in severe cases that require hospitalization.⁴ In this context, predicting exercise capacity recovery may have a valuable prognostic value, given the influence of functional impairment on hospital readmissions and mortality following AECOPD.⁵ However, although few studies have investigated the impact of AECOPD on exercise capacity,^{6,7} none of them has been concerned with identifying factors that are associated with functional recovery.

Muscle dysfunction often occurs in AECOPD and may involve both respiratory and peripheral muscles.⁸ Although muscle strength is considered a determinant of exercise capacity in stable patients,⁹ little is known about whether it plays a role in recovery after AECOPD.

* Corresponding author at: Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Fisioterapia – Rod. Washington Luís, Km 235, São Carlos, São Paulo, Brazil – Postal code: 13565-905.
E-mail address: renatamendes@ufscar.br (R.G. Mendes).

ANEXO 4 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (ESTUDO 1)

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS AGUDAS E TARDIAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELA COVID-19: PAPEL DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E SAÚDE CARDIOVASCULAR NOS DESFECHOS CLÍNICO-FUNICIONAIS E EFEITO DA TELERREABILITAÇÃO FÍSICA

Pesquisador: Emmanuel Gomes Ciolac

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32134720.4.1001.5398

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.039.688

Apresentação do Projeto:

O projeto da pesquisa se apresenta de forma clara, com adequada fundamentação teórico-metodológica, permitindo, por isso, uma adequada avaliação do mesmo no que diz respeito aos aspectos éticos da pesquisa que envolve seres humanos.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme consta no projeto de pesquisa, seu objetivo é "investigar as alterações cardiovasculares e respiratórias agudas e tardias em pacientes hospitalizados pela COVID-19.b) Verificar o efeito da reabilitação física remota (telerreabilitação) sobre a capacidade cardiopulmonar e funcional, qualidade de vida e custos associados à saúde desta população".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Previstos e bem descritos no projeto e TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante tanto científica quanto socialmente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inserir no TCLE o endereço (número de telefone e e-mail) do CEP-FC, de modo que os participantes possam, em função de alguma dúvida ou problema, entrar em contato com o CEP

Endereço: Av. Luiz Edmundo Camargo Coube, nº 14-01
Bairro: CENTRO **CEP:** 17.033-360
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3103-9400 **Fax:** (14)3103-9400 **E-mail:** cepesquisa@fc.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS BAURU -
JÚLIO DE MESQUITA FILHO



Continuação do Parecer: 4.039.688

para ser esclarecido e orientado.

Recomendações:

Inserir endereço e dados de contato do CEP-FC no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto considerado "aprovado" por estar em conformidade com os parâmetros legais, metodológicos e éticos analisados pelo colegiado deste CEP - Comitê de Ética em Pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1555844.pdf	19/05/2020 17:33:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE19052020.pdf	19/05/2020 17:28:39	Emmanuel Gomes Ciolac	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompletoCovidCEP19052020.pdf	19/05/2020 17:28:09	Emmanuel Gomes Ciolac	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoPlataformaBrasilAssinada.pdf	19/05/2020 17:20:09	Emmanuel Gomes Ciolac	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 21 de Maio de 2020

Assinado por:
Mário Lázaro Camargo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Luiz Edmundo Camargo Coube, nº 14-01
Bairro: CENTRO CEP: 17.033-360
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3103-9400 Fax: (14)3103-9400 E-mail: cepesquisa@fc.unesp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES CARDIORRESPIRATÓRIAS AGUDAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELA COVID-19: PAPEL DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E SAÚDE CARDIOVASCULAR NOS DESFECHOS CLÍNICO-FUNCIONAIS

Pesquisador: Renata Gonçalves Mendes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38938620.5.0000.5504

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.398.149

Apresentação do Projeto:

As informações da apresentação do projeto foram extraídas das informações básicas da pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_PROJETO_1600787_encaminhadas em 05/11/2020) e do Projeto Detalhado encaminhados a este CEP em 05/11/2020):

O caráter emergente e desconhecido da COVID-19 fez com que toda a atenção inicial tivesse um olhar majoritário aos comprometimentos pulmonares agudos. No entanto, mesmo com o pouco conhecimento acerca da fisiopatologia da doença, estudos têm sinalizado importante prejuízo não apenas ao aparelho respiratório, mas também ao sistema cardiovascular, sobretudo nos pacientes hospitalizados acometidos pela doença. Somando-se ao declínio da função pulmonar, outras condições como disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e redução da variabilidade da frequência cardíaca são prováveis em pacientes com infecção ativa. Como consequência de tais prejuízos, e somando-se às condições de imobilidade e isolamento durante a internação, é certo que esses pacientes experimentem uma redução da aptidão cardiorrespiratória, com impacto negativo sobre a capacidade funcional, qualidade de vida e custos de saúde. Os objetivos deste estudo serão investigar as alterações cardiovasculares e respiratórias agudas em pacientes hospitalizados pela COVID-19. Será realizado um estudo prospectivo no qual serão avaliados e acompanhados 100 pacientes adultos (>18 anos), com diagnóstico de COVID-19 que necessitarão

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

de

internação hospitalar. A avaliação se dará dentro das 24-72 h após admissão. Serão realizadas as seguintes avaliações: (a) dados demográficos e clínicos; (b) exames laboratoriais; (c) perfil de saúde cardiovascular; (d) função endotelial; (e) capacidade funcional; (f) rigidez arterial; (g) modulação autonômica cardíaca.

Também serão obtidos os seguintes dados e desfechos intra-hospitalares: tempo de internação, uso de ventilação mecânica (incluindo dados de parâmetros ventilatórios) uso de oxigenoterapia, complicações e mortalidade. Todos os pacientes avaliados na Fase hospitalar e serão acompanhados via contato telefônico, por 12 meses, no que diz respeito aos desfechos extra-hospitalares: eventos cardiovasculares e pulmonares, hospitalizações, nível de atividade física, capacidade funcional e mortalidade.

Hipótese:

Diante das questões elencadas, o presente estudo tem como resultado esperado as seguintes hipóteses:

(1) Pacientes hospitalizados com a COVID -19 apresentam saúde cardiovascular ruim e diminuição da capacidade funcional; (2) Além disso, nessa mesma população, observa-se um prejuízo da função endotelial, rigidez arterial e de modulação autonômica cardíaca o que pode ser resultado da condição cardiovascular ruim e potencializada pela infecção viral; (3) O perfil de saúde cardiovascular ruim, a disfunção endotelial, autonômica e de rigidez arterial e o baixo nível funcional estão associados a desfechos de saúde negativos, no período intra e extra hospitalar.

Critério de Inclusão:

Para inclusão no estudo, os voluntários deverão:

- 1) Paciente hospitalizados com diagnóstico de COVID-19;
- 2) apresentar estabilidade hemodinâmica e respiratória;
- 3) não ter necessidade de atendimento médico de emergência;
- 4) não estar sob risco iminente de morte.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- a) Investigar as alterações cardiovasculares e respiratórias agudas em pacientes hospitalizados pela COVID -19.
- b) Investigar o estado funcional destes pacientes durante a hospitalização.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	
Bairro: JARDIM GUANABARA	CEP: 13.565-905
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

c) Identificar determinantes da função cardiovascular (função endotelial, rigidez arterial e modulação autonômica cardíaca).

Objetivo Secundário:

a) Caracterizar a amostra de pacientes hospitalizados com COVID-19, levando-se em consideração dados sociodemográficos, função endotelial, rigidez arterial, modulação autonômica cardíaca, capacidade funcional e exames laboratoriais.

b) Investigar a associação entre desfechos intra e extra-hospitalares e aspectos clínicos e o perfil de saúde cardiovascular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação na pesquisa implica em riscos mínimos. Durante a participação no estudo, o voluntário estará sujeito a pequenos desconfortos, como leve pressão no braço durante os exames de pressão arterial e avaliação da função dos vasos sanguíneos, e incômodo com a picada da agulha para a coleta de sangue. Caso o voluntário sinta desconforto maior em algum dos exames, os mesmos serão interrompidos imediatamente. Durante o estudo, cuidado especial será dado para a higiene dos materiais utilizados e a proteção da saúde das pessoas envolvidas. Por isso, para o contato com o paciente, serão seguidos todos os procedimentos operacionais de segurança determinados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da própria instituição, em conformidade com as recomendações publicadas em nota técnica mais recente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [95]. Assim, nesta fase serão utilizados, imprescindivelmente, os seguintes equipamentos de proteção individual (EPI): máscara N95/PPF2, óculos de proteção facial ou protetor facial, avental (gramatura 30), gorro e luvas de procedimento. Para higiene e desinfecção dos

materiais utilizados, incluindo aparelho de ultrassonografia (equipamento e transdutor), serão seguidas as recomendações e os protocolos da instituição. Para a maioria dos materiais de avaliação, será utilizado álcool isopropílico 70% ou água e detergente. Para a desinfecção do equipamento de ultrassonografia será utilizada solução de peróxido de hidrogênio (3%), conforme recomendação do fabricante. Vale destacar que o método não-invasivo de dilatação mediada pelo fluxo (DMF, avaliação da função endotelial), embora proporcione uma isquemia transitória (5 min.)

em antebraço distal e mão, não se tem, nos guidelines mais importantes sobre o assunto, qualquer tipo de menção aos distúrbios de coagulação como contraindicação. Inclusive, diversos estudos com pacientes críticos em ambiente intrahospitalar, incluindo pacientes COVID-19 e com

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

algum grau de coagulopatia, utilizaram tal avaliação sem referência a qualquer tipo de evento adverso. Mesmo assim, consideramos a ponderação em questão muito pertinente e, indubitavelmente, qualquer intervenção deve ser pautada pelo princípio da não-maleficência, com a segurança do paciente estando acima de qualquer proposição científica. Sendo assim, ressaltamos que sempre serão checadas medidas profiláticas e de tratamento, principalmente farmacológico, para trombose venosa profunda (TVP). Além disso, como mais uma medida de cuidado, realizaremos previamente exame físico minucioso, com atenção especial aos principais sinais de TVP (edema, empastamento muscular, dor à palpação, parestesia) no membro superior de escolha para avaliação da DMF. Complementarmente, os exames de sangue e o coagulograma, se disponíveis, serão sempre checados antes das avaliações. Ainda, vale ressaltar que condições de plaquetopenia moderada-grave (<50.000/) e/ou hemorragias ativas também serão motivos para não realização/continuidade das avaliações. Por fim, imprescindível mencionar que, previamente às avaliações, o médico responsável será sempre consultado, devendo o pesquisador questionar sobre o estado clínico geral do paciente, explicando, de forma objetiva, as avaliações e procedimentos que serão realizados.

Benefícios:

Sob uma perspectiva mais geral, acreditamos que o presente estudo poderá contribuir para a ampliação do conhecimento sobre uma doença grave e que tem sido motivo de preocupação mundial. Também, os resultados obtidos poderão servir de base para a elaboração de novas práticas terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa do tipo longitudinal com relevância científica e social. Cronograma prevê coleta de dados a partir de 01/11/2020 e término em 31/07/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta Folha de Rosto assinada pela Pesquisadora Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes e pela Diretora de Centro Profa. Dra. Maria da Graça Gama Melão.

O TCLE foi apresentado. Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Seguem listadas as pendências; respostas e análise a serem observadas pelos Pesquisadores. Em

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

resposta a lista, foi apresentada Carta de Resposta aos pareceristas com indicação das alterações realizadas nos referidos documentos, bem como o destaque das alterações por meio de CAIXA ALTA ou destaques em cores para maior celeridade do processo de análise ética.

1) explicitar nas informações básicas da plataforma e no TCLE em consonância com projeto encaminhada em 06/10/2020 que os pacientes recebendo ventilação mecânica algumas medidas dependentes da colaboração não serão realizadas como respostas aos questionários e força de prensão palmar;

Resposta: Agradecemos a consideração. A seguinte informação foi adicionada às informações básicas (Métodos) e ao projeto detalhado: "Importante mencionar que os pacientes em ventilação mecânica invasiva não serão avaliados quanto à capacidade funcional, uma vez que as medidas são dependentes da colaboração, como as respostas aos questionários e a realização da força de prensão palmar". Na nova versão do TCLE, a informação foi colocada da seguinte forma: "Caso o(a) Sr.(a) estiver em ventilação mecânica invasiva, as medidas que dependem da colaboração, como os questionários e o teste de prensão, não serão realizadas".

Análise: pendência atendida.

2) explicitar na descrição dos dos métodos nas informações básicas da plataforma, no projeto completo e no TCLE se os exames laboratoriais que envolvem coleta de sangue farão parte dos procedimentos de rotina do hospital ou será realizado coleta especifica para atender os objetivos do projeto;

Resposta: Agradecemos a consideração. A seguinte informação foi adicionada às informações básicas (Métodos) e ao projeto detalhado: "Serão avaliados exames realizados e estabelecidos na rotina do próprio serviço para pacientes com COVID-19, como por exemplo: hemograma completo, coagulograma (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, contagem de plaquetas, teste de agregação plaquetária), gasometria arterial, proteína C-reativa, D-dímero, creatinina, ureia, sódio, potássio, glicose e outros disponíveis para caracterização do perfil clínico dos pacientes". No TCLE, a informação foi incluída da seguinte forma: "Nesta fase, registraremos seus dados clínicos e os resultados de exames laboratoriais já estabelecidos e realizados na rotina do hospital e disponíveis em prontuário...".

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.308.149

Análise: pendência atendida

3) explicitar na descrição dos riscos da pesquisa quanto a segurança dos procedimentos aos pacientes que apresentam distúrbios de coagulação pelo COVID-19;

Agradecemos a consideração. Vale destacar que o método não-invasivo de dilatação mediada pelo fluxo (DMF, avaliação da função endotelial), embora proporcione uma isquemia transitória (5 min.) em antebraço distal e mão, não se tem, nos guidelines mais importantes sobre o assunto [1,2], qualquer tipo de menção aos distúrbios de coagulação como contraindicação. Inclusive, diversos estudos com pacientes críticos em ambiente hospitalar [3,4], incluindo pacientes COVID-19 e com algum grau de coagulopatia [5], utilizaram tal avaliação sem referência a qualquer tipo de evento adverso. Mesmo assim, consideramos a ponderação em questão muito pertinente e, indubitavelmente, qualquer intervenção deve ser pautada pelo princípio da não-maleficência, com a segurança do paciente estando acima de qualquer proposição científica. Sendo assim, ressaltamos que sempre serão checadas medidas profiláticas e de tratamento, principalmente farmacológico, para trombose venosa profunda (TVP). Além disso, como mais uma medida de cuidado, realizaremos previamente exame físico minucioso, com atenção especial aos principais sinais de TVP (edema, empastamento muscular, dor à palpação, parestesia) [6] no membro superior de escolha para avaliação da DMF. Complementarmente, os exames de sangue e o coagulograma, se disponíveis, serão sempre checados antes das avaliações. Ainda, vale ressaltar que condições de plaquetopenia moderada-grave (<50.000/l) e/ou hemorragias ativas também serão motivos para não realização/continuidade das avaliações. Por fim, imprescindível mencionar que, previamente às avaliações, o médico responsável será sempre consultado, devendo o pesquisador questionar sobre o estado clínico geral do paciente, explicando, de forma objetiva, as avaliações e procedimentos que serão realizados.

Todas as informações foram devidamente inseridas na nova versão do projeto e nas informações básicas da plataforma. Tais inclusões foram destacadas no método, no tópico versa sobre a casuística e os critérios de exclusão do estudo.

1. Dick H J Thijssen, Rosa Maria Bruno, Anke C C M van Mil, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. Eur Heart J. 2019;40(30):2534-2547. doi: 10.1093/eurheartj/ehz350.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SÃO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

2. Mary C Corretti, Todd J Anderson, Emelia J Benjamin, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
3. Leandro Becker, Karen Prado, Murilo Foppa, Nidiane Martinelli, et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(3):316.e9-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.08.002.
4. Orren Wexler, Mary A M Morgan, Michael S Gough, et al. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. *Crit Care.* 201;16(2):R38. doi: 10.1186/cc11223.
5. Anna Kalinskaya, Oleg Dukhin, Ivan Molodtsov, et al. Dynamics of coagulopathy in patients with different COVID-19 severity. medRxiv. Preprint. 2020 Jul 4. doi: 10.1101/2020.07.02.20145284.
6. Waldemir Silva. Trombose venosa dos membros superiores. *J Vasc Br* 2005, 4(4):371-382.

Análise: Pendência atendida.

4) explicitar se a pesquisa será realizada somente na Santa Casa de São Carlos ou será realizada em outras instituições; caso seja coletado dados em outra instituição anexar a carta de autorização;

Resposta: Será realizada apenas na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Tal informação está destacada na casuística e desenho do estudo.

Análise: Pendência atendida.

5) explicitar como será obtido o consentimento do participante da pesquisa que estiver sob ventilação mecânica sob efeito de possível sedação;

Resposta: Para essa questão, adicionamos a seguinte condição aos critérios de inclusão/exclusão: "A incapacidade de manifestar anuência para participação no estudo não será considerada critério de exclusão, porém, nesse caso, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) deverá ser assinado pelo responsável legal". Além disso, as informações também foram incluído no novo

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.308.149

TCLE: "Caso o(a) Sr.(a) estiver sob ventilação mecânica e/ou sob efeito de possível sedação iremos fazer o convite, expor as informações e solicitar o consentimento ao seu responsável ou familiar que estará lhe acompanhando e assim que possível, este termo será apresentado ao Sr.(a) que poderá decidir manter o consentimento ou não".

Análise: Pendência atendida.

6) o TCLE de acordo com a Resolução nº 466/2012 terá que ser descrito em formato de convite;

Resposta: O TCLE foi adequado ao formato solicitado e se encontra anexado aos documentos submetidos.

Análise: Pendência atendida.

7) explicitar a Resolução nº 466/2012 que foi utilizada nas informações básicas do projeto; projeto completo e no TCLE.

Resposta: A seguinte frase foi adicionada aos Aspectos Éticos, nos métodos: "Para desenvolvimento do presente projeto, o mesmo deverá ser aprovado previamente por Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O TCLE deverá ser assinado pelo próprio voluntário ou pessoa legalmente responsável". Tal informação também consta no novo TCLE e nas informações básicas do projeto.

Análise: Pendência atendida.

8) explicitar no TCLE atual caso os dados façam parte de banco de dados e seja analisado os dados para outras pesquisas;

Resposta: Condição inserida no novo TCLE: "Os dados coletados poderão compor banco de dados para fins científicos e serem divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos".

Análise: pendência atendida

9) inserir o cabeçalho da instituição;

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9695 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

Resposta: Informação inserida no novo TCLE.

Análise: Pendência atendida

10) Avaliador: "Inserir no TCLE informações sobre o papel do CEP UFSCar, o endereço, atualizar o telefone do CEP: 16-33519885 no TCLE".

Resposta: Informação inserida no novo TCLE.

Análise: pendência atendida

11) A via do TCLE deve ser impressa assinada pela Pesquisadora, rubricada em todas as páginas e com o número de páginas.(1/2;2/2)

Resposta: Todas as informações foram inseridas no novo TCLE.

Análise: pendência atendida

12) inserir no TCLE que o projeto foi aprovado pelo CEP UFSCar.

Resposta: Informação inserida.

Análise: pendência atendida

Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer do relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual do CEP, atendendo às

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	CEP: 13.565-905
Bairro: JARDIM GUANABARA	
UF: SP	Município: SÃO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.398.149

recomendações da Conep para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016 e 466 de 2012, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1600787.pdf	05/11/2020 09:56:46		Aceito
Outros	Cartaresposta_05_11_20.pdf	05/11/2020 09:56:17	Renata Gonçalves Mendes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_05_11_20.pdf	05/11/2020 09:54:39	Renata Gonçalves Mendes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_05_11_20.pdf	05/11/2020 09:54:28	Renata Gonçalves Mendes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	06/10/2020 16:34:15	Alessandro Domingues Heubel	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Santa_Casa.pdf	06/10/2020 16:33:54	Alessandro Domingues Heubel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.308.149

Não

SAO CARLOS, 13 de Novembro de 2020

Assinado por:
ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAUJO
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA **CEP:** 13.565-905
UF: SP **Município:** SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685 **E-mail:** cephumanos@ufscar.br

ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA (ESTUDOS 2 E 3)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da 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.

Pesquisador: Renata Gonçalves Mendes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46431415.0.0000.5504

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.220.983

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo longitudinal, experimental, com análise quantitativa. Serão convidados indivíduos com diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica isolada ou associada à insuficiência cardíaca; que apresentarem exacerbação da doença, contatados dentro das 24-48 horas da exacerbação. A participação se dará através de uma avaliação Inicial: coleta dos dados pessoais, idade, peso, altura, medida da circunferência da panturrilha, hábitos de vida diária e medicações em uso; além disso, dados da história da moléstia atual serão obtidos do prontuário dos pacientes; a seguir, será aplicada a Escala do Medical Research Council (MRC) para avaliação da dispneia, o Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) para avaliar o impacto da doença na vida do paciente, o Questionário de Duke para predizer o consumo de oxigênio dos pacientes, Mini Exame do Estado Mental (teste neuropsicológico), todos realizados antes e após a aplicação do suporte ventilatório não invasivo (VNI), 7 e 30 dias após a primeira avaliação; também avaliada a Força Muscular periférica com dinamômetro portátil MicroFet 2, por três medidas para força de flexores de ombro e força de dos extensores do joelho; já a medida da força muscular respiratória será realizada por meio da medida da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e medida da pressão expiratória máxima (PE_{máx}), além do teste de Força de Preensão

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9693

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.220.983

Manual por dinamômetro Jamar; um ecocardiograma será também realizado para o estudo das funções do coração por uma cardiologista especializada; a cada dia de avaliação, serão também obtidos os resultados dos exames laboratoriais e bioquímicos: hemograma, dados gasométricos (antes e após VNI), BNP/pro-BNP, Creatinina, concentrações séricas de proteína C reativa (antes e após VNI); a saturação periférica de oxigênio, pressão arterial, frequência respiratória e traçado eletrocardiográfico também serão monitorados durante as avaliações. Avaliação da Função Pulmonar: A espirometria será realizada por operadores treinados e certificados (Espirômetro portátil Jaeger), utilizando técnicas convencionais e seguindo as recomendações técnicas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e o registro da frequência cardíaca e intervalos R-R para posterior análise da variabilidade da frequência cardíaca serão registrados continuamente com o paciente acordado, na posição sentada e durante 10 minutos, utilizando um sistema de telemetria Polar S810i e a avaliação da função endotelial será realizada pela medida de vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) com uso de ultrassom e complementada pela medida da velocidade da onda de pulso (VOP) e índice de amplificação pelo aparelho (SphygmoCor). O suporte ventilatório não invasivo será administrado usando um equipamento portátil na modalidade Bilevel. A VNI com pressão positiva será administrada por meio de interface oronasal por um período mínimo de 30 min e máximo 1 hora.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é investigar o impacto da coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes exacerbados e o impacto da aplicação do suporte ventilatório não invasivo na coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica sobre a função endotelial e modulação autonômica cardíaca em pacientes exacerbados. Também pretende investigar a existência de relacionamento entre os desfechos cardiovasculares (função endotelial e autonômica cardíaca) com outras importantes variáveis clínicas e funcionais com o estado inflamatório, resultados gasométricos e ecocardiográficos, dispneia, força muscular periférica, capacidade funcional e cognitiva, qualidade de vida e função pulmonar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta que os riscos envolvidos com este protocolo são mínimos, pelo fato dos pacientes estarem em ambiente hospitalar e amparados pela avaliação clínica. Aponta possível dor na coleta de sangue para os exames. Quanto aos benefícios, afirma que os possíveis novos conhecimentos obtidos com esta pesquisa contribuirão para o embasamento de futuras propostas intervencionais para o manejo mais adequado destas doenças que representam causas

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.220.983

importantes de invalidez e mortalidade mundial com tendência a aumento devido ao envelhecimento da população. Para o paciente, aponta como benefícios as avaliações que serão realizadas e a utilização do VNI, pois este poderá auxiliar na melhora dos sintomas de cansaço e no funcionamento do sistema respiratório e do coração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa tem relevância para a área em questão. O cronograma informado está adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto foi adequadamente preenchida e está assinada. Foi reapresentado o TCLE, com os riscos associados à pesquisa, conforme determina a Resolução CNS 466/12. Foi apresentada a autorização por parte do responsável pelo local aonde serão recrutados os pacientes e realizada a pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado do ponto de vista ético.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA.pdf	08/08/2015 10:58:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PARA O CEP.pdf	08/08/2015 11:21:28		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto assinada.pdf	08/08/2015 22:27:46		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_532007.pdf	08/08/2015 22:28:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE - novo.pdf	21/07/2015 22:36:34		Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.220.983

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PARA O CEPnovo.pdf	21/07/2015 22:36:54		Aceito
Outros	AUTORIZAÇÃO STA CASA 210715.pdf	21/07/2015 22:39:17		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_532007.pdf	21/07/2015 22:40:21		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 10 de Setembro de 2015

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA
UF: SP **Município:** SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br