



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

*Estudo da interação cardiorrespiratória e da oferta de oxigênio  
periférica e cerebral como moduladores da capacidade de exercício  
durante a aplicação do binível na coexistência da DPOC-IC*

**Study of cardiorespiratory interaction, peripheral and cerebral oxygen supply as modulators  
of exercise capacity during bilevel application in the coexistence of COPD-HF**

**Aluna:** Cássia da Luz Goulart

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Audrey Borghi e Silva

**São Carlos, 2023**

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

*Estudo da interação cardiorrespiratória e da oferta de oxigênio  
periférica e cerebral como moduladores da capacidade de exercício  
durante a aplicação do binível na coexistência da DPOC-IC*

**Aluna:** Cássia da Luz Goulart

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva

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

**São Carlos, 2023**

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

*Estudo da interação cardiorrespiratória e da oferta de oxigênio periférica e cerebral como moduladores da capacidade de exercício durante a aplicação do binível na coexistência da DPOC-IC*

**Estudo I** – *A ventilação não invasiva melhora a tolerância ao exercício e a função vascular após exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC*

**Estudo II** – *A ventilação não invasiva pode modular a oxigenação cerebral, respiratória e periférica durante o exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC?*

**Estudo III** – *Oscilação ventilatória durante o exercício na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: implicações clínicas*

**Aluna:** Cássia da Luz Goulart

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva

**São Carlos, 2023**

## **DEDICATÓRIA**

*Primeiramente dedico esta tese a Deus.*

*Dedico também a minha mãe Iliete, meu pai Zeferino e ao meu irmão Nycássio vocês são meus maiores incentivadores e impulsionadores, e sempre me fizeram acreditar nos meus sonhos.*

*Dedico a minha orientadora Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva, que mesmo sem muitos recursos e incentivos, tem produzido ciência de qualidade e se destacando no cenário mundial.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Inicialmente, agradeço a Deus e Jesus pela oportunidade de chegar a essa etapa da vida com a realização desse grande sonho. “Para quem tem fé, não existe sorte, existe Deus. Para quem tem Deus, não existe perda, só vitórias. Para quem crê, não existe impossível, existe milagre”.*

*Aos meus pais e irmão, por sempre estarem ao meu lado, me apoiarem em tudo e serem o porto seguro mais lindo da minha vida. Todas as minhas conquistas eu dedico a vocês. Obrigada por me darem asas para que eu voasse sempre em busca dos meus objetivos, obrigada por me darem a mão em todos os passos da minha vida, obrigada pela força nos momentos mais difíceis, obrigada por serem quem vocês são, me orgulho muito de ser filha de Zeferino da Fontoura Goulart e Iliete da Luz Goulart e ainda ganhar o presente mais precioso da minha vida meu irmão Nycassio da Luz Goulart.*

*A minha orientadora Profa. Dra. Audrey Borghi-Silva, um exemplo de determinação, coragem e um coração gigante. Sou extremamente grata a você por todas as oportunidades e pela nossa amizade. Lembro-me há 9 anos quando nos conhecemos e você compartilhou seus conhecimentos comigo, desde aquele momento, eu tracei meu objetivo e minhas metas, finalizei a graduação em agosto de 2017 e em setembro já estava em São Carlos, pois você me inspirou e hoje você é um dos meus exemplos, das minhas inspirações. Obrigada a sua família por sempre me acolherem e me receberem em sua casa. Obrigada por estarem ao meu lado. Obrigada por tudo!*

*Agradeço a minha co-orientadora Dra. Flávia Rossi Caruso, que com sua plenitude consegue transmitir leveza em qualquer situação. Obrigada por me impulsionar em tantos momentos e por toda parceria nesses anos. Obrigada por se tornar uma grande amiga na minha vida.*

*Agradeço a tão especial equipe de coletas da ventilação não invasiva, Flávia Rossi Caruso, Adriana Garcia Sanchez, Silvia Cristina, Giovana Baffa e a professora Aparecida Maria Catai que nos permitiu utilizar o equipamento de análises de gases do seu laboratório.*

*A toda equipe do LACAP por todo acolhimento, por eu ter tido a oportunidade de aprender tanto nesse lugar onde não só se produz ciência, mas também se produz muito afeto. Agradeço em*

*especial a Profa. Dra. Adriana Garcia Sanchez e Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes pela imensa disponibilidade.*

*A equipe de coletas do projeto temático, juntos passamos por inúmeros momentos que nos fortaleceram: Polliana Batista dos Santos, Renan Shida Marinho, Patrícia de Faria Camargo e Rebeca Nunes Silva.*

*Aos médicos e grandes amigos que nos ajudaram durante esta jornada, José Carlos Bonjorno Jr, Cláudio Ricardo de Oliveira e Meliza Roscani.*

*Agradeço a FAPESP (Fundação de Amparo à pesquisa do estado de São Paulo) pelo apoio financeiro para a realização desse trabalho, bem como, para participação em eventos, realização do meu estágio no exterior e todo suporte oferecido durante esses cinco anos (número do processo: 2018/03233-0).*

*Agradeço ao programa de pós-graduação em Fisioterapia (PPGFt), em especial a coordenação e secretaria pela colaboração e auxílio.*

*Aos amados pacientes que doaram seu tempo, esperança, confiança e colaboraram para a realização desse trabalho. Obrigada por confiarem em nosso trabalho.*

*As minhas amigas Natália de Faria, Ana Laura Martins e Dona Mara, vocês foram fundamentais em todos esses anos, obrigada por toda força, parceria, paciência e amizade.*

*A profa. Dra. Andréa Gonçalves da Silva pelo primeiro impulso na pesquisa, obrigada por me ensinar os primeiros passos na pesquisa, obrigada pela sua amizade e parceria.*

*Agradeço ao meu oftalmologista Dr. Marcelo Milhoranza da Rosa, nos momentos mais delicados, sempre me incentivou seguir em frente com meus objetivos. Obrigada por toda dedicação e cuidado.*

*Aos professores da banca examinadora na defesa de doutorado, pela disponibilidade, leitura cuidadosa e pelas valiosas contribuições para esta tese.*

## **RESUMO**

Essa tese é composta pelos seguintes estudos:

**Estudo I)** A ventilação não invasiva melhora a tolerância ao exercício e a função vascular após exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC; Objetivo: avaliar os efeitos agudos da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) durante o exercício de alta intensidade na função endotelial em pacientes com coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e SHAM-controlado, envolvendo 14 pacientes com DPOC-IC, submetidos ao teste de função pulmonar e ecocardiografia. Em dois dias diferentes, os pacientes realizaram teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECP) e dois testes de carga constante (utilizando 80% da carga pico do TECP), recebendo SHAM ou VNI (modo de dois níveis - Astral<sup>®</sup> 150) em ordem aleatória até o limite de tolerância (Tlim). A função endotelial foi avaliada por meio da técnica de vasodilatação mediada por fluxo (FMD) em três momentos: 1) Repouso; 2) imediatamente após o exercício com VNI; e 3) imediatamente após o exercício com SHAM. Resultados: A VNI resultou em aumento de Tlim (VNI:  $130 \pm 29$ s vs SHAM:  $98 \pm 29$ s  $p=0,01$ ) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) (VNI:  $94,7 \pm 3,5\%$  vs SHAM:  $92,7 \pm 5,2\%$   $p=0,03$ ). Além disso, a VNI foi capaz de produzir um aumento significativo na FMD em % (VNI:  $9,2 \pm 3,1$  vs SHAM:  $3,6 \pm 0,7$ ,  $p<0,05$ ), FMD em milímetros (VNI:  $0,41 \pm 0,18$  vs SHAM:  $0,20 \pm 0,11$ ,  $p<0,05$ ), da velocidade do fluxo sanguíneo (VNI:  $33 \pm 18$  vs SHAM:  $20 \pm 14$ ,  $p<0,05$ ) e tensão de cisalhamento (SS) (VNI:  $72 \pm 38$  vs SHAM:  $43 \pm 25$ ,  $p<0,05$ ). Foi observada correlação entre Tlim vs.  $\Delta$ SS ( $p=0,03$ ;  $r=0,57$ ). A análise de regressão univariada revelou que o aumento do SS influenciou 32% do Tlim durante o exercício com VNI. Conclusão: A VNI aplicada durante o exercício de alta intensidade pode modular agudamente a função endotelial e melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC-IC. Além disso, o aumento do SS influenciou positivamente a tolerância ao exercício.

**Estudo II)** – A ventilação não invasiva pode modular a oxigenação cerebral, respiratória e periférica durante o exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC? Objetivo: avaliar o efeito da ventilação não invasiva (VNI) sobre: 1) as respostas metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas; e 2) a oxigenação cerebral (Cox), respiratória e periférica quando comparada à ventilação SHAM durante exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC-IC. **Métodos e Resultados:** Em dias separados, os pacientes realizaram TECP e dois testes de carga constante recebendo VNI ou SHAM em ordem aleatória até o limite de tolerância (Tlim). Durante o exercício, a oxihemoglobina (OxyHb+Mb) e a desoxihemoglobina (DeoxyHb+Mb) foram avaliadas nos músculos intercostais e vasto lateral e a oxigenação cerebral da região pré-frontal, por meio da espectroscopia de infravermelho próximo (Oxymon, Artinis Medical Systems, Einsteinweg,

Holanda). A VNI associada ao exercício de alta intensidade causou um aumento significativo na tolerância ao exercício, no consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  em  $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), ventilação minuto pico ( $\dot{V}_E$  in mL/min), e  $\text{SpO}_2$  (%) e lactato/tlim (mmol/s) quando comparada com a ventilação SHAM. Na oxigenação cerebral, músculos respiratórios e periféricos, a VNI resultou em menor queda de OxyHb+Mb ( $p < 0,05$ ) e melhora na resposta de desoxigenação DeoxyHb+Mb ( $p < 0,05$ ) a partir da metade do teste (60% do Tlim) quando comparada à ventilação SHAM. **Conclusão:** A VNI durante exercício aliviou o trabalho da musculatura respiratória com maior oferta de oxigênio para os músculos periféricos, reduzindo a fadiga muscular e sustentando maior tempo de exercício em pacientes com DPOC-IC.

**Estudo III)** Oscilação ventilatória durante o exercício na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: implicações clínicas, que objetivou: I) avaliar o impacto da oscilatória ventilação durante o exercício (OVE) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr) durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em comparação com pacientes sem OVE (N-OVE); II) identificar a influência da OVE sustentada durante todo o exercício (P-OVE) ou da OVE somente em 60% do exercício (D-OVE) durante o TECP nos desfechos de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFEr; e III) identificar outros preditores de mortalidade e hospitalização em pacientes com P-OVE. **Métodos e resultados:** 315 pacientes com ICFEr estável foram submetidos ao TECP e acompanhados por 35 meses. Foram identificados 202 pacientes N-OVE e 113 pacientes com OVE. Pacientes com OVE apresentaram mais sintomas (NYHA III: 35% vs. N-OVE 20%,  $p < 0,05$ ), pior função cardíaca (FEVE:  $28 \pm 6$  vs. N-OVE  $39 \pm 1$ ,  $p < 0,05$ ), maior ventilação/produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope:  $41 \pm 11$  vs. N-OVE  $37 \pm 8$ ,  $p < 0,05$ ) e maior taxa de óbitos (26% vs. N-OVE 6%,  $p < 0,05$ ) e hospitalização (29% vs. N-OVE 9%,  $p < 0,05$ ). Os pacientes com P-OVE apresentaram ICFEr mais grave (NYHA IV: 23% vs D-OVE: 9%,  $p < 0,05$ ), pior função cardíaca (LVEF:  $24 \pm 5$  vs. D-OVE:  $34 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ) e menor pico de consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) ( $12,0 \pm 3,0$  vs D-OVE:  $13,3 \pm 3,0$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ). Entre os P-OVE, outros preditores independentes de mortalidade foram  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 36$  e  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Adicionalmente, a relação  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 34$  foi um preditor significativo de hospitalização. A análise de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou que pacientes com ICFEr e P-OVE apresentaram maior risco de mortalidade e maior risco de hospitalização ( $p < 0,05$ ) do que pacientes com D-OVE e N-OVE. **Conclusão:** Em pacientes com ICFEr, a persistência de OVE durante o exercício teve um forte papel prognóstico. Em pacientes com P-OVE,  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 36$  e  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , foram identificados como indicadores de prognóstico negativo.

Palavras-chave: DPOC; IC; Exercício; Oxigenação; Ventilação.

## ABSTRACT

This thesis is composed by 3 studies that will be described below: the **study I**: “Non-invasive ventilation improves exercise tolerance and peripheral vascular function after high-intensity exercise in COPD-HF patients”. Aim: To evaluate the acute effects of non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) during high-intensity exercise on endothelial function in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure (HF). **Methods:** This is a randomized, double blinded, sham-controlled study involving 14 COPD-HF patients, who underwent a lung function test and Doppler echocardiography. In two different days, patients performed incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) and two constant-work rate tests (80% of peak work rate from CPET) receiving Sham or NiPPV (bilevel mode - Astral 150) in a random order until the limit of tolerance (Tlim). Endothelial function was assessed using the technique flow mediated vasodilation (FMD) at three time points: 1) Baseline; 2) immediately post-exercise with NiPPV; and 3) immediately post-exercise with Sham. **Results:** Our patients had a mean age of  $70\pm 7$  years,  $FEV_1$   $1.9\pm 0.7$  L and LVEF  $41\pm 9\%$ . NiPPV resulted in an increased Tlim (NiPPV:  $130\pm 29$ s vs Sham:  $98\pm 29$ s  $p=0.015$ ) and  $SpO_2$  (NiPPV:  $94.7\pm 3.5\%$  vs Sham:  $92.7\pm 5.2\%$   $p=0.03$ ). Also, NiPPV was able to produce a significant increase in FMD (%) (NiPPV:  $9.2\pm 3.1$  vs Sham:  $3.6\pm 0.7$ ,  $p<0.05$ ), FMD (mm) (NiPPV:  $0.41\pm 0.18$  vs Sham:  $0.20\pm 0.11$ ,  $p<0.05$ ), Blood flow velocity (NiPPV:  $33\pm 18$  vs Baseline:  $20\pm 14$ ,  $p<0.05$ ) and shear stress (SS) (NiPPV:  $72\pm 38$  vs Baseline:  $43\pm 25$ ,  $p<0.05$ ). We found correlation between Tlim vs.  $\Delta SS$  ( $p=0.03$ ;  $r=0.57$ ). Univariate-regression analysis revealed that increased SS influenced 32% of Tlim during exercise with NiPPV. **Conclusion:** The use of NiPPV during high-intensity exercise can acutely modulate endothelial function and improve exercise tolerance in COPD-HF patients. In addition, the increase of SS positively influences exercise tolerance. **Study II:** “Can non-invasive ventilation modulate cerebral, respiratory, and peripheral muscle oxygenation during high-intensity exercise in patients with COPD-HF?” Aim: To evaluate the effect of non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) on (1) metabolic, ventilatory, and hemodynamic responses; and (2) cerebral (Cox), respiratory, and peripheral oxygenation when compared with SHAM ventilation during the high-intensity exercise in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure (HF). **Methods and Results:** On separate days, patients performed incremental cardiopulmonary exercise testing and two constant-work rate tests receiving NiPPV or controlled ventilation (SHAM) in random order until the limit of tolerance (Tlim). During exercise, oxyhemoglobin (OxyHb+Mb) and deoxyhemoglobin (DeoxyHb+Mb) were evaluated in the intercostal and vastus lateralis muscles and cerebral oxygenation in the prefrontal region using near-infrared spectroscopy (OxyMon, ArtinisMedical Systems, Einsteinweg, The Netherlands). NiPPV associated with high-intensity exercise caused a

significant increase in exercise tolerance, peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$  in  $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), minute ventilation peak ( $\dot{V}_E$  in  $\text{ml/min}$ ), peak peripheral oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ , %), and lactate/ $t_{\text{lim}}$  ( $\text{mmol/s}$ ) when compared with SHAM ventilation. In cerebral, respiratory, and peripheral muscles, NIPPV resulted in a lower drop in  $\text{OxyHb+Mb}$  ( $p < 0.05$ ) and an improved deoxygenation response  $\text{DeoxyHb+Mb}$  ( $p < 0.05$ ) from the half of the test (60% of  $t_{\text{lim}}$ ) when compared with SHAM ventilation. Conclusion: Non-invasive positive pressure ventilation during constant work-rate exercise led to providing the respiratory muscle unloading with greater oxygen supply to the peripheral muscles, reducing muscle fatigue, and sustaining longer exercise time in patients with COPD-HF. Finally **Study III**: Exercise oscillatory breathing in heart failure with reduced ejection fraction: clinical implication. **Aim**: I) to evaluate the impact of exertional oscillatory ventilation (EOV) in patients with heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) during cardiopulmonary exercise testing (CPET) compared with patients without EOV (N-EOV); II) to identify the influence of EOV persistence (P-EOV) and EOV disappearance (D-EOV) during CPET on the outcomes of mortality and hospitalization in HFrEF patients; and III) to identify further predictors of mortality and hospitalization in patients with P-EOV. **Methods and results**: 315 stable HFrEF patients underwent CPET and were followed for 35 months. We identified 202 patients N-EOV and 113 patients with EOV. Patients with EOV presented more symptoms (NYHA III: 35% vs. N-EOV 20%,  $p < 0.05$ ), worse cardiac function (LVEF:  $28 \pm 6$  vs. N-EOV  $39 \pm 1$ ,  $p < 0.05$ ), higher minute ventilation/carbon dioxide production ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope:  $41 \pm 11$  vs. N-EOV  $37 \pm 8$ ,  $p < 0.05$ ) and a higher rate of deaths (26% vs. N-EOV 6%,  $p < 0.05$ ) and hospitalization (29% vs. N-EOV 9%,  $p < 0.05$ ). P-EOV patients had more severe HFrEF (NYHA IV: 23% vs D-EOV: 9%,  $p < 0.05$ ), had worse cardiac function (LVEF:  $24 \pm 5$  vs. D-EOV:  $34 \pm 3$ ,  $p < 0.05$ ) and had lower peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ) ( $12.0 \pm 3.0$  vs D-EOV:  $13.3 \pm 3.0$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0.05$ ). Among P-EOV, other independent predictors of mortality were  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 36$  and  $\dot{V}O_2$  peak  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ; a  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 34$  was a significant predictor of hospitalization. Kaplan-Meier survival analysis showed that HFrEF patients with P-EOV had a higher risk of mortality and higher risk of hospitalization ( $p < 0.05$ ) than patients with D-EOV and N-EOV. **Conclusion**: In HFrEF patients, persistent EOV during exercise had a strong prognostic role. In P-EOV patients,  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 \geq 36$  and  $\dot{V}O_2$  peak  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  were identified as indicators of negative prognosis.

***LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS***

Acidente vascular encefálico (AVE)

Análise de variância (ANOVA)

Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)

Capacidade inspiratória (CI)

Capacidade pulmonar total (CPT)

Capacidade residual funcional (CRF)

Capacidade vital forçada (CVF)

Consumo de gás carbônico (CO<sub>2</sub>)

Consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ )

Coordenação de Apoio a Pessoal do Ensino Superior (CAPES)

Débito cardíaco (DC)

Desaparecimento da OVE durante o exercício (D-OVE)

Desoxihemoglobina (DeoxyHb+Mb)

Difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)

Dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ )

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Eficiência ventilatória ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope)

Eletrocardiograma (ECG)

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

Frequência cardíaca (FC)

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

IC com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr)

Inclinação da eficiência de absorção de oxigênio (OUES)

Índice de massa corporal (IMC)

Infarto agudo do miocárdio (IAM)

Insuficiência Cardíaca (IC)

Medical research council (MRC)

New York Heart Association (NYHA)

Oscilação ventilatória durante o exercício (OVE)

OVE persistente durante todo o exercício (P-OVE)

Oxigênio ( $O_2$ )

Oxihemoglobina (OxyHb+Mb)

Pacientes sem OVE (N-OVE);

Potência circulatória (PC)

Pressão arterial sistólica (PAS)

Pressão expiratória positiva nas vias aéreas (EPAP)

Pressão inspiratória positiva nas vias aéreas (IPAP)

Relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope)

Resistência das vias aéreas ( $R_{aw}$ )

Saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ )

Taxa de troca respiratória (RER)

Tensão de Cisalhamento (SS)

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)

Ventilação minuto ( $\dot{V}_E$ )

Ventilação não invasiva (VNI)

Volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ )

Volume residual (VR)

## ***LISTA DE TABELAS***

### ***ARTIGO I***

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Caracterização clínica, função pulmonar e cardíaca dos pacientes com DPOC-IC.....               | 37 |
| <b>Tabela 2.</b> Variáveis do TECP nos pacientes avaliados.....  | 38 |
| <b>Tabela 3.</b> Regressão linear para determinar a influência da tensão de cisalhamento no Tlim durante CC..... | 41 |

### ***ARTIGO II***

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Efeitos da ventilação VNI e SHAM nas respostas metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares/hemodinâmicas no pico do exercício (N=14).....                               | 60 |
| <b>Tabela 2.</b> Valores de $\Delta\text{OxyHb+Mb}$ e $\Delta\text{DeoxyHb+Mb}$ cerebrais, respiratórios e periféricos durante exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC..... | 63 |

### ***ARTIGO III***

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Variáveis clínicas, medicamentosas e do TECP de pacientes com ICFEr com OVE e N-OVE.....   | 79 |
| <b>Tabela 2.</b> Variáveis clínicas, medicamentosas e do TECP de pacientes ICFEr com OVE.....   | 80 |
| <b>Tabela 3.</b> Valores de corte, sensibilidade e especificidade do $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ slope no TECP para hospitalização e mortalidade em pacientes com P-OVE..... | 81 |

## LISTA DE FIGURAS

### *Contextualização*

- Figura 1.** Representação esquemática de potenciais implicações de troca gasosa pulmonar anormal e hemodinâmica central em sistema nervoso central (cérebro) e função muscular esquelética periférica durante o exercício na combinação DPOC-IC.....14
- Figura 2.** Mecanismo de Wasserman durante o exercício dinâmico.....18

### *ARTIGO I*

- Figura 1.** Ilustração da avaliação completa da função pulmonar.....32
- Figura 2.** Ecocardiografia Transtorácica.....32
- Figura 3.** Ilustração de avaliação da FMD.....35
- Figura 4.** Fluxograma do estudo.....36
- Figura 5.** Efeitos da VNI e da ventilação SHAM na tolerância à alta intensidade do exercício (Tlim) e SpO<sub>2</sub> (%) em 14 pacientes com DPOC-IC.....39
- Figura 6.** Efeito da VNI na dilatação mediada por fluxo imediatamente após o exercício.....40
- Figura 7.** Alterações da função endotelial com VNI e SHAM.....41
- Figura 8.** Ilustração do diâmetro da artéria braquial de um paciente no repouso e após três minutos de estimulação isquêmica após exercício de alta intensidade com VNI. Legenda: Ventilação não invasiva (VNI); ' = minuto.....42

### *ARTIGO II*

- Figura 1.** Protocolo do nosso estudo adaptado com a análise gasosa medida respiração a respiração em que a traqueia foi conectada com o pneumotacômetro.....56
- Figura 2.** Ilustração dos 3 probes do NIRS durante um exercício de alta intensidade.....58
- Figura 3.** Fluxograma representando recrutamento e perda da amostra.....59
- Figura 4.** Comparação entre FC e débito cardíaco durante SHAM e VNI.....61
- Figura 5.** Análise comparativa dos efeitos da VNI (símbolos fechados) e ventilação SHAM (símbolos abertos) na oxigenação Cox, respiratória e periférica durante exercício de alta intensidade (N=14)..62
- Figura 6.** Uma análise comparativa em Cox, músculo periférico e músculo respiratório durante o repouso e Tlim (SHAM 98s e VNI 129s).....64

### *ARTIGO III*

- Figura 1.** Sala e preparação do paciente para o teste de exercício cardiopulmonar.....76
- Figura 2.** Ilustração da oscilação ventilatória durante o exercício incremental.....77

- Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidade e hospitalização de acordo com a presença de OVE, D-OVE e N-OVE em um período de 35 meses em pacientes com ICFEr.....81
- Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidade e hospitalização conforme  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} \geq 36$  e  $\geq 34$ , em um período de 35 meses em pacientes com ICFEr com P-OVE.....82

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| Resumo.....                                      | 7  |
| Abstract.....                                    | 9  |
| Lista de abreviaturas e siglas.....              | 11 |
| Lista de tabelas.....                            | 13 |
| Lista de Figuras.....                            | 14 |
| <b>Contextualização</b> .....                    | 17 |
| Referência.....                                  | 23 |
| <b>Estudo I</b> .....                            | 26 |
| Abstract.....                                    | 27 |
| Resumo.....                                      | 28 |
| Introdução.....                                  | 29 |
| Metodologia.....                                 | 30 |
| Resultados.....                                  | 35 |
| Discussão.....                                   | 42 |
| Conclusão.....                                   | 45 |
| Referências.....                                 | 46 |
| <b>Estudo II</b> .....                           | 49 |
| Abstract.....                                    | 50 |
| Resumo.....                                      | 51 |
| Introdução.....                                  | 52 |
| Metodologia.....                                 | 53 |
| Resultados.....                                  | 59 |
| Discussão.....                                   | 65 |
| Conclusão.....                                   | 67 |
| Referências.....                                 | 68 |
| <b>Estudo III</b> .....                          | 71 |
| Abstract.....                                    | 72 |
| Resumo.....                                      | 73 |
| Introdução.....                                  | 74 |
| Metodologia.....                                 | 74 |
| Resultados.....                                  | 78 |
| Discussão.....                                   | 82 |
| Conclusão.....                                   | 84 |
| Referências.....                                 | 85 |
| <b>Considerações adicionais desta tese</b> ..... | 88 |
| <b>Apêndice e Anexos</b> .....                   | 90 |

## Contextualização

A insuficiência Cardíaca (IC) e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são doenças prevalentes na prática clínica, sendo que a incidência destas na população dos Estados Unidos foi estimada em 14 e 5 milhões, respectivamente<sup>1,2</sup>. Dados nacionais mostram que 14.320 milhões de brasileiros têm DPOC relacionada ao tabagismo<sup>3,4</sup> e segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), estima-se que haja cerca de dois milhões de pacientes com IC no Brasil<sup>5</sup>.

Interessantemente, a DPOC e IC coexistem, não somente devido à sua alta prevalência individual, mas também porque ambas compartilham fatores etiológicos e fisiopatológicos, como o tabagismo e a inflamação sistêmica<sup>6-8</sup>. A sobreposição da DPOC na IC (DPOC-IC) pode chegar até 30%, em bases de dados internacionais<sup>9</sup>. Dados prévios do nosso grupo apontam para 20% da coexistência das duas doenças<sup>10</sup>. A prevalência de DPOC em pacientes hospitalizados por IC foi de 10%<sup>11</sup>, e o risco de desenvolver IC durante a internação por descompensação da DPOC foi de 4,5%<sup>11</sup>. DPOC-IC e suas comorbidades, conseqüentemente, acarretam prejuízos severos na capacidade funcional e laboral, bem como na qualidade de vida destes pacientes<sup>11</sup>. Adicionalmente, tais doenças apresentam componentes sistêmicos importantes, afetando de forma negativa não somente o pulmão ou o coração, mas particularmente o sistema músculoesquelético<sup>12-14</sup>.

Há um crescente reconhecimento de que a intolerância ao exercício na DPOC-IC pode estar associada ao aumento da resposta ventilatória frente a demanda metabólica, resultando em ineficiência ventilatória<sup>15,16</sup>. Esta varia muito em pacientes com DPOC-IC com comprometimento pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF<sub>1</sub>) e cardíaco (fração de ejeção do ventrículo esquerdo). Os determinantes estruturais e fisiológicos que sustentam essa grande variabilidade, no entanto, permanecem pouco compreendidos<sup>17-19</sup>.

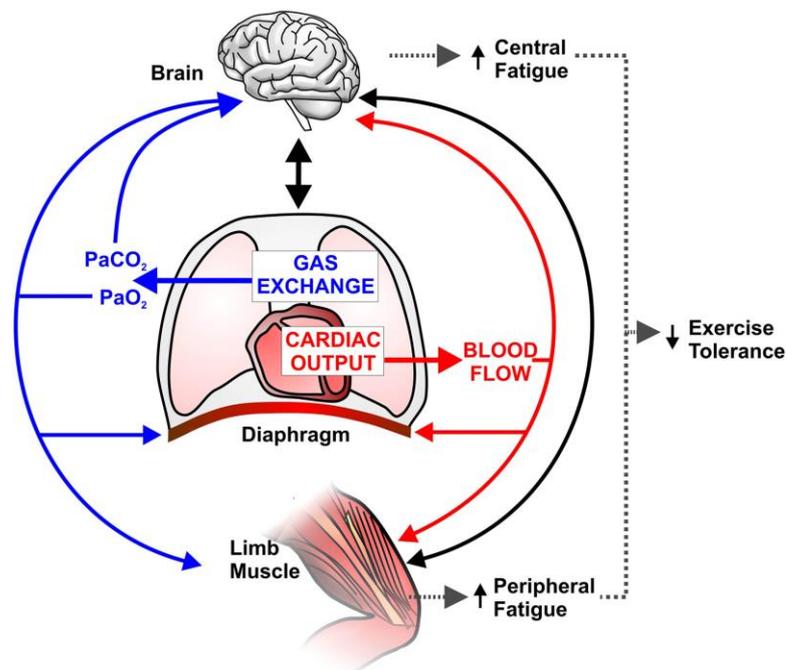
Um mecanismo que pode estar relacionado com a intolerância ao exercício e com alterações na oxigenação muscular em ambas as doenças é a disfunção endotelial. As doenças cardiovasculares provocam grande alteração na função endotelial vascular, que tem como fator principal a alteração no comportamento vasodilatador mediado pelo endotélio, tanto em repouso, como durante o exercício<sup>20</sup>, avaliado por meio da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF), no entanto, é importante destacar que, em nosso conhecimento, não há estudos prévios que analisaram a função endotelial na coexistência destas doenças após o exercício físico.

Diante disso, o estudo I da presente tese foi conduzido e publicado, tendo como objetivo avaliar os efeitos agudos da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) durante o exercício de alta intensidade na função endotelial em pacientes com coexistência da DPOC-IC, com o título:

“A ventilação não invasiva melhora a tolerância ao exercício e a função vascular após exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC”.

Outra alteração marcada em pacientes com DPOC-IC é a ineficiência/disfunção ventilatória e a disfunção muscular periférica, manifestada por redução da força e da *endurance* muscular, podendo não somente influenciar os sintomas que limitam o exercício, mas também contribuir diretamente para um pobre desempenho ao exercício, invalidez e, conseqüentemente, maior utilização de recursos de saúde<sup>15</sup>. A explicação para tais fenômenos que resultam na disfunção muscular periférica ainda são hipotéticos. Especula-se que a reduzida oferta de oxigênio ( $O_2$ )<sup>21</sup>, aumento do stress oxidativo<sup>22-24</sup>, o desuso<sup>25</sup>, a desnutrição<sup>26</sup> e a inflamação sistêmica<sup>27</sup> possam explicar essa disfunção presente na DPOC e na IC.

Evidências recentes têm mostrado que há grande competição entre os músculos respiratórios e os músculos dos membros inferiores pelo fluxo sanguíneo disponível durante o exercício físico (**Figura 1**). A interrupção do exercício em pacientes com DPOC-IC ocorre por diferentes motivos, sendo que, caracteristicamente, na IC, a intolerância ao exercício é mais limitada pelo esgotamento do sistema de transporte, enquanto na DPOC, ela ocorre pela reserva ventilatória reduzida<sup>27,29</sup>. Contudo, no exercício de alta intensidade, pacientes com formas isoladas das doenças (IC ou DPOC) apresentam acentuada redistribuição de fluxo sanguíneo dos músculos periféricos para os músculos respiratórios, uma vez que o débito cardíaco (DC) não é suficiente para manter a demanda de  $O_2$  para os músculos em atividade<sup>30,31</sup>.



**Figura 1.** Representação esquemática de potenciais implicações de troca gasosa pulmonar anormal e hemodinâmica central em sistema nervoso central (cérebro) e função muscular esquelética periférica durante o exercício na combinação DPOC-IC. Entrega comprometida de  $O_2$  ao cérebro e aos músculos ativos dos membros podem ocorrer como consequência de deficiências na produção da troca de gases (por exemplo,

↓pressão arterial de O<sub>2</sub>) e/ou diminuição do débito cardíaco e, portanto, redução no fluxo sanguíneo. Uma grande fração de um débito cardíaco já reduzido pode ser direcionado para os músculos respiratórios sobrecarregados (devido ao ↑trabalho respiratório), diminuindo ainda mais a perfusão muscular ativa do membro e acentuando a fadiga periférica. As linhas pretas sólidas indicam que o aumento da ligação aferente dos músculos respiratórios/periféricos e/ou distúrbios cerebrais a oxigenação pode diminuir o impulso motor (ou seja, fadiga central). Neste contexto, é concebível que a fadiga central e periférica potencialize uma à outra a contribuir para a cessação precoce do exercício na coexistência de DPOC-IC. Figura retirada do estudo de Oliveira et al., (2015)<sup>41</sup>.

Este mecanismo, conhecido como “roubo de fluxo” dos músculos respiratórios em detrimento aos músculos apendiculares<sup>32</sup> é potencializado quando há maior sobrecarga muscular respiratória<sup>33,34</sup>. Borghi-Silva et al. (2008a)<sup>27</sup> e Borghi-Silva et al. (2008b)<sup>28</sup> observaram que a descarga muscular respiratória diminuiu as necessidades de fluxo sanguíneo dos músculos respiratórios com consequente redistribuição do DC disponível dos músculos ventilatórios para os locomotores quando a ventilação não invasiva (VNI) foi aplicada na modalidade ventilação proporcional assistida (PAV) em pacientes com DPOC, e também naqueles com IC isoladamente. Esses achados sugerem, portanto, que estratégias destinadas a reduzir o trabalho respiratório durante o exercício podem apresentar efeitos benéficos sobre o suprimento de energia para os músculos periféricos.

Portanto, é importante destacar que a VNI constitui um método que tem mostrado reduzir de forma eficaz o trabalho respiratório com consequente redução da atividade metaborreflexa dos músculos respiratórios e assim, aumentar a tolerância ao exercício tanto na IC<sup>29-34</sup> como na DPOC<sup>30</sup>. A VNI utilizada durante o exercício físico em pacientes com IC acarreta em ganho imediato na capacidade de exercício, com aumento do consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ), pois a pressão positiva parece levar a efeitos mecânicos positivos sobre melhora da função cardíaca e da distribuição vascular regional, além de reduzir o gradiente de pressão transmural e a pós-carga ventricular esquerda, permitindo assim a melhora do suprimento sanguíneo para a periferia e, posteriormente, maior capacidade de exercício<sup>35,36</sup>.

Estudos prévios<sup>37,38</sup> foram direcionados também para explicar as influências do sistema nervoso central durante a realização de exercício físico moderado-intenso em pacientes com IC e DPOC, isoladamente. Estes pacientes apresentam importantes alterações cognitivas, as quais direta ou indiretamente estão relacionadas ao prejuízo funcional e a incapacidade de realizar atividades de vida diária, trabalho e lazer<sup>39,40</sup>. A oxigenação cerebral destes pacientes parece estar prejudicada, uma vez que ambas as doenças cursam com oferta de O<sub>2</sub> limitada, particularmente durante a realização do exercício físico<sup>41,42</sup>. Vogiatzis (2011)<sup>42</sup>, contudo, observou que a oferta de O<sub>2</sub> a 100% via mistura com Heliox não melhorou a oxigenação cerebral, embora houve prolongada tolerância ao exercício físico em pacientes com DPOC.

Atualmente, há escassez de informações na literatura sobre o potencial impacto da VNI na oxigenação cerebral e muscular durante o exercício em pacientes com DPOC-IC. Borghi-Silva et al. (2008a)<sup>27</sup>, ao avaliar pacientes com DPOC moderada à grave durante o exercício de carga constante com ventilação assistida proporcional (PAV) avaliando oxigenação muscular periférica, concluiu que a descarga muscular respiratória proporcionada pela PAV foi associada ao aumento da oxigenação muscular periférica nas duas doenças, porém de forma isolada.

A VNI, portanto, pode contrabalancear as alterações mecânico-ventilatórias, reduzir o trabalho ventilatório<sup>43</sup>, manter a SpO<sub>2</sub> em níveis aceitáveis durante o exercício<sup>44</sup> e assim aumentar a tolerância ao exercício<sup>45,46</sup>. Altos níveis de pressão positiva expiratória final foram benéficos para melhorar as trocas gasosas, sem adicionais repercussões hemodinâmicas, uma vez que repercussões deletérias podem ocorrer na hemodinâmica de pacientes com DPOC isoladamente<sup>46</sup>. Entretanto, ainda é desconhecido se a VNI pode trazer benefícios na capacidade de exercício e nos ajustes cardiocirculatórios, ventilatórios, na oxigenação muscular e cerebral em pacientes com coexistência de DPOC-IC, e como tais mecanismos ocorrem.

Portanto, estudos relacionados a investigar como os mecanismos cardiocirculatórios e metabólicos se ajustam durante o exercício físico com a VNI em pacientes com DPOC-IC são necessários para compreender como essa estratégia pode contribuir na reabilitação física destes pacientes, tanto no ambulatório como no ambiente hospitalar. Além disso, modos ventilatórios mais acessíveis devem ser investigados, visto que a maioria dos estudos utilizam a PAV, um modo incluído em ventiladores invasivos e de alto custo.

Diante disso, o segundo estudo, teve como objetivo avaliar o efeito da VNI nas (1) respostas metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas; oxigenação (2) cerebral (Cox), respiratória e periférica quando comparada com a ventilação SHAM durante o exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC, e foi intitulado como: “A ventilação não invasiva pode modular a oxigenação cerebral, respiratório e periférica durante o exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC?”.

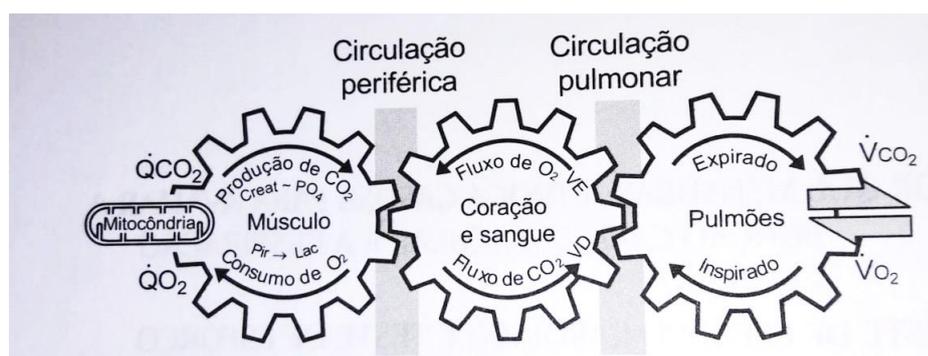
Como resultado do segundo estudo, foi observado que a VNI associada ao exercício de alta intensidade causou um aumento significativo na tolerância ao exercício, consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) pico, ventilação ( $\dot{V}_E$ ) pico e SpO<sub>2</sub> quando comparado com a ventilação SHAM. Nos músculos cerebrais, respiratórios e periféricos, a VNI resultou em menor queda na oxyhemoglobina (OxyHb+Mb) ( $p<0,05$ ) e uma resposta de desoxigenação (DeoxyHb+Mb) melhorada ( $p<0,05$ ) na metade do teste (60% do Tlim) quando comparado com a ventilação SHAM.

Sendo assim, os objetivos dos primeiros estudos foram avaliar os efeitos agudos do binível durante o exercício de alta intensidade nas respostas mecânico ventilatórias, cardiocirculatórias, na

oxigenação muscular respiratória, periférica e cerebral, na função endotelial e na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC-IC.

Adicionalmente, será também apresentado nesta tese o terceiro estudo relacionado a Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), onde trabalhamos exclusivamente com teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em pacientes com IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida.

O TECP é considerado padrão ouro para a identificação da intolerância ao exercício, capacidade cardiorrespiratória e a repercussão em diversos sistemas<sup>47</sup>. Na IC, diversos são os estudos que fazem o estadiamento da doença, o prognóstico e auxiliam em tomadas de decisão no tratamento, como em caso de transplante cardíaco e na prescrição de exercício físico para a reabilitação cardíaca através do TECP (Wagner et al., 2018). Além disso, pelo fato de analisar a interação dos sistemas cardíaco, pulmonar, e metabólico-muscular, como demonstrado no diagrama de Wasserman et al. (1994)<sup>48</sup> (**Figura 2**), esse possui um enorme potencial na identificação de características fisiopatológicas dessa doença.



**Figura 2.** Mecanismo de Wasserman durante o exercício dinâmico. Wasserman et al. (1994)<sup>48</sup>

O exercício dinâmico tem como repercussão o envolvimento de vários mecanismos complexos do sistema de consumo de  $O_2$  e eliminação de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) pelos pulmões, transporte desses gases pelos vasos sanguíneos até o coração, tecidos musculares, seu metabolismo energético, e uma bomba cardíaca eficiente para manter a nutrição adequada e a remoção de metabólitos teciduais<sup>48</sup>.

As respostas ventilatórias ao exercício têm importante significância para compreender a causa do aumento da probabilidade de morte em pacientes com IC<sup>49</sup>, através de variáveis como a oscilação ventilatória durante o exercício (OVE). Na IC, todos os componentes do sistema de controle ventilatório estão alterados<sup>6</sup>, como tempo circulatório prolongado<sup>50</sup> e comprometimento do sistema cardiopulmonar<sup>51</sup>, tornando esses pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de OVE.

Sendo assim, o terceiro estudo desta tese teve como objetivos: I) avaliar o impacto da OVE em pacientes com IC com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr) durante o TECP em comparação com pacientes sem OVE (N-OVE); II) identificar a influência da OVE sustentada durante

todo o exercício (P-OVE) ou da OVE somente em 60% do exercício (D-OVE) durante o TECP nos desfechos de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFEr; e III) identificar outros preditores de mortalidade e hospitalização em pacientes com P-OVE, com o título: *“Oscilação respiratória durante o exercício na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: implicações clínicas”*. Diante da forte implicação clínica da OVE, a principal mensagem desse estudo é a necessidade de incluir a presença ou ausência de OVE na análise dos dados do TECP, bem como sua duração durante o exercício. Deve ser analisada a associação da OVE com um  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  maior que  $\geq 36$  e/ou  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, pois todos esses elementos contribuirão substancialmente para uma análise prognóstica mais robusta dos pacientes com IC.

## REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2000; 343:269–80.
2. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med*, 2003; 348:2007–18.
3. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/>>. Acesso em: 18/12/18
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803–869.
5. DATASUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <[www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)>. Acesso em: 5/01/2019.
6. Kadam UT, Uttley J, Jones PW, Iqbal Z. Chronic disease multimorbidity transitions across healthcare interfaces and associated costs: a clinical-linkage database study. *BMJ Open*, 2013; 19, 3(7): e003109.
7. Beghé B, Verduri A, Bottazzi B, et al. Echocardiography, spirometry, and systemic acute-phase inflammatory proteins in smokers with COPD or CHF: an observational study. *PLoS One*, 2013; 8(11): e80166.
8. Sin DD, Hogg J. Are Patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality? *CVR&R*, 2004; 25:168 –70.
9. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Italian survey on prevalence and disease management of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity in ambulatory patients. SUSPIRIUM study rationale and design. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2014; 82(1):29-34.
10. Santos PB, Simões RP, Goulart CL, et al. Responses to incremental exercise and the impact of the coexistence of HF and COPD on exercise capacity: a follow-up study. *Sci Rep*. 2022;12(1):1592.
11. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010; 1(1):1-5.
12. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*, 2003;123(5):1416-24.
13. Dumitru L, Iliescu A, Dinu H, et al. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? *Maedica (Buchar)*, 2013; 8(2):206-13.
14. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol*, 2010;145(2):172-6.
15. Whipp BJ. Control of the exercise hyperpnea: the unanswered question. *Adv Exp Med Biol*, 2008; 605:16–21.
16. Sue DY. Excess ventilation during exercise and prognosis in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183:1302–1310.
17. Arbex FF, Alencar MC, Souza A, et al. Exercise ventilation in COPD: influence of systolic heart failure. *COPD*, 2016; 13:693-699.
18. Alencar MC, Arbex FF, O'Donnell DE, Neder JA. Does exercise ventilatory inefficiency predict poor outcome in heart failure patients with COPD? *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2016; 13:416-424.
19. Rocha A, Arbex FF, Alencar MCN, et al. Physiological and sensory consequences of exercise oscillatory ventilation in heart failure-COPD. *Int J Cardiol* 2016; 224:447–453.
20. Gordon JL, Lavoire KL, Arsenault A, et al. Health behaviors and endothelium function. *J. Behav Med*, 2008; 31: 5 -21.
21. Proud CG. DNA Repair (Amst). The multifaceted role of mTOR in cellular stress responses. 2004; 3(8-9):927-34.

22. Smith DR, Stone D, Darley-USmar VM. Stimulation of Mitochondrial Oxygen Consumption in Isolated Cardiomyocytes after Hypoxia Reoxygenation. *Free Radic Res*, 1996; 24:159-66.
23. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*, 2013;162(4):237-51.
24. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr*, 2002; 21(1):1-14. Review.
25. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153(3):976-80.
26. Harrington D, Anker SD, Chua TP, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30(7):1758-64.
27. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008a; 63(10):910-5.
28. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*, 2008b;102(8):1117-23.
29. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*, 2006;151(2-3):242-50.
30. Miller JD, Hemauer SJ, Smith CA, et al. Expiratory threshold loading impairs cardiovascular function in health and chronic heart failure during submaximal exercise. *J Appl Physiol*, 2006;101(1):213-27.
31. Romer LM, Lovering AT, Haverkamp HC, et al. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. *J Physiol*, 2006; 571(Pt 2): 425-39.
32. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Raj S, et al. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160(6):1804-11.
33. Da Silva VZ, Lima A, Cipriano GB, et al. Noninvasive ventilation improves the cardiovascular response and fatigability during resistance exercise in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2013; 33(6):378-84.
34. Borghi-Silva A, Mendes RG, Toledo AC, et al. Adjuncts to physical training of patients with severe COPD: oxygen or noninvasive ventilation? *Respir Care*, 2010; 55(7):885-94.
35. Marrara KT, Di Lorenzo VAP, Jaenisch RB, et al. Noninvasive Ventilation as an Important Adjunct to an Exercise Training Program in Subjects With Moderate to Severe COPD. *Respir Care*, 2018; 2:05763.
36. Wittmer VL, Simoes GM, Sogame LC, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest*, 2006;130(1):157-63.
37. Rifai L, Winters J, Friedman E, Silver MA. Initial description of cerebral oximetry measurement in heart failure patients. *Congest Heart Fail*, 2012; 18(2):85-90.
38. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, et al. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J*, 2005;150(5):984.
39. Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, et al. Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res*, 2010; 22(4):308-13.
40. Cohen MB, Mather PJ. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. *Am J Geriatr Cardiol*, 2007;16(3):171-4.
41. Oliveira MF, Zelt JTZ, Jones JH, et al. Does impaired O<sub>2</sub> delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Front Physio*, 2015; 5:514.
42. Vogiatzis I, Habazettl H, Aliverti A, et al. Effect of helium breathing on intercostal and quadriceps muscle blood flow during exercise in COPD patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011; 300(6):R1549-59.

43. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008; 294(6):H2465-72.
44. Reis MS, Sampaio LM, Lacerda D, et al. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci*, 2010; 6(5):719
45. Moraes IG, Kimoto KM, Fernandes MB, et al. Adjunctive Use of Noninvasive Ventilation During Exercise in Patients With Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*, 2017; 119(3):423-427.
46. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM, et al. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics*, 2007; 62(2):113-20.
47. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing. What is its value? *JACC*. 2017; 70: 1618 – 36.
48. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2<sup>o</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p.02, 106.
49. Reis MS, Nasser I, Barroco A, Neder JA, Arena R, Borghi-Silva A. Ventilatory and near-infrared spectroscopy responses similarly determine anaerobic threshold in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40: E18–E21.
50. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Alfonzetti E, Guazzi M. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol* 2014;176:1348–1349.
51. Corraà U, Giordano A, Mezzani A, Bosimini E, Piepoli M, Coats AJ, Giannuzzi P. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002;121: 1572–1580.

***ESTUDO I*****A VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA MELHORA A TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E A FUNÇÃO VASCULAR APÓS EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE EM PACIENTES COM DPOC-IC**

*Artigo publicado no periódico Respiratory Medicine*

*Fator de impacto: 4.582*

Cássia da Luz Goulart, Flávia Rossi Caruso, Adriana S Garcia de Araújo, Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Sílvia Cristina Garcia de Moura, Aparecida Maria Catai, Renata Gonçalves Mendes, Shane A Phillips, Ross Arena, Andréa Lúcia Gonçalves da Silva, Audrey Borghi-Silva

DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106173

**ABSTRACT**

**Aim:** Evaluate the acute effects of non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) during high-intensity exercise on endothelial function in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure (HF). **Methods:** This is a randomized, double blinded, sham-controlled study involving 14 COPD-HF patients, who underwent a lung function test and Doppler echocardiography. On two different days, patients performed incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) and two constant-work rate tests (80% of CPET peak) receiving Sham or NiPPV (bilevel mode - Astral 150) in a random order until the limit of tolerance (Tlim). Endothelial function was evaluated by flow mediated vasodilation (FMD) at three time points: 1) Baseline; 2) immediately post-exercise with NiPPV; and 3) immediately post-exercise with Sham. **Results:** Our patients had a mean age of  $70\pm 7$  years, FEV<sub>1</sub>  $1.9\pm 0.7$  L and LVEF  $41\pm 9\%$ . NiPPV resulted in an increased Tlim (NiPPV:  $130\pm 29$ s vs Sham:  $98\pm 29$ s  $p=0.015$ ) and SpO<sub>2</sub> (NiPPV:  $94.7\pm 3.5\%$  vs Sham:  $92.7\pm 5.2\%$   $p=0.03$ ). Also, NiPPV was able to produce a significant increase in FMD (%) (NiPPV:  $9.2\pm 3.1$  vs Sham:  $3.6\pm 0.7$ ,  $p<0.05$ ), FMD (mm) (NiPPV:  $0.41\pm 0.18$  vs Sham:  $0.20\pm 0.11$ ,  $p<0.05$ ), Blood flow velocity (NiPPV:  $33\pm 18$  vs Baseline:  $20\pm 14$ ,  $p<0.05$ ) and Shear Stress (SS) (NiPPV:  $72\pm 38$  vs Baseline:  $43\pm 25$ ,  $p<0.05$ ). We found correlation between Tlim vs.  $\Delta$ SS ( $p=0.03$ ;  $r=0.57$ ). Univariate-regression analysis revealed that increased SS influenced 32% of Tlim during exercise with NiPPV. **Conclusion:** NiPPV applied during high-intensity exercise can acutely modulate endothelial function and improve exercise tolerance in COPD-HF patients. In addition, the increase of SS positively influences exercise tolerance.

**Key words:** Exercise test; Heart failure; COPD; Endothelial function; Ventilation.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos agudos da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) durante o exercício de alta intensidade na função endotelial em pacientes com coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC). **Métodos:** Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e SHAM-controlado envolvendo 14 pacientes com DPOC-IC, submetidos ao teste de função pulmonar e ecocardiografia Doppler. Em dois dias diferentes, os pacientes realizaram teste de exercício cardiopulmonar incremental (TECP) e dois testes de carga constante (80% do pico do TECP) recebendo Sham ou VNI (modo de dois níveis - Astral<sup>®</sup>150) em ordem aleatória até o limite de tolerância (Tlim). A função endotelial foi avaliada por vasodilatação mediada por fluxo (FMD) em três momentos: 1) Linha de base; 2) imediatamente pós-exercício com VNI; e 3) imediatamente após o exercício com Sham. **Resultados:** Nossos pacientes tinham idade média de  $70 \pm 7$  anos,  $VEF_1$   $1,9 \pm 0,7$  L e FEVE  $41 \pm 9\%$ . A VNI resultou em aumento de Tlim (VNI:  $130 \pm 29s$  vs Sham:  $98 \pm 29s$   $p=0,015$ ) e  $SpO_2$  (VNI:  $94,7 \pm 3,5\%$  vs Sham:  $92,7 \pm 5,2\%$   $p=0,03$ ). Além disso, a VNI foi capaz de produzir um aumento significativo na FMD (%) (VNI:  $9,2 \pm 3,1$  vs Sham:  $3,6 \pm 0,7$ ,  $p<0,05$ ), FMD (mm) (VNI:  $0,41 \pm 0,18$  vs Sham:  $0,20 \pm 0,11$ ,  $p<0,05$ ), velocidade do fluxo sanguíneo (VNI:  $33 \pm 18$  vs Sham:  $20 \pm 14$ ,  $p<0,05$ ) e tensão de cisalhamento (SS) (VNI:  $72 \pm 38$  vs Sham:  $43 \pm 25$ ,  $p<0,05$ ). Encontramos correlação entre Tlim vs.  $\Delta SS$  ( $p=0,03$ ;  $r=0,57$ ). A análise de regressão univariada revelou que o aumento do SS influenciou 32% do Tlim durante o exercício com VNI. **Conclusão:** A VNI aplicada durante o exercício de alta intensidade pode modular agudamente a função endotelial e melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC-IC. Além disso, o aumento do SS influenciou positivamente a tolerância ao exercício.

Palavras-Chave: Teste de exercício; Insuficiência cardíaca; DPOC; Função endotelial; Ventilação.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a insuficiência cardíaca (IC) afetam negativamente vários sistemas, levando a anormalidades em: 1) função cardiopulmonar, respiratória e muscular esquelética; 2) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e 3) função do sistema nervoso autônomo<sup>1,2</sup>. Esses processos fisiopatológicos acabam contribuindo para uma acentuada intolerância ao exercício, bem como disfunção muscular e endotelial, causada por distúrbio na perfusão/difusão de oxigênio (O<sub>2</sub>), maior estresse oxidativo, inflamação sistêmica<sup>1,3,4</sup> e alterações negativas no sistema vascular arterial<sup>5</sup>.

A reatividade vascular reduzida para o estímulo vasodilatador derivado do endotélio é indicativa de disfunção endotelial e comumente o resultado da perda de equilíbrio entre a produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras derivadas do endotélio<sup>6</sup>. Portanto, a disfunção endotelial pode causar alterações deletérias no fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, na oferta de O<sub>2</sub> dos músculos ativos durante o exercício físico<sup>7</sup>. Tanto os pacientes com IC quanto com DPOC demonstram uma resposta vasodilatadora reduzida ao exercício<sup>8,9</sup>, devido a fatores como redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), aumento do estresse oxidativo<sup>10</sup>, disfunção no sistema nervoso autônomo<sup>11</sup> e, em pacientes com DPOC, pode estar associada à gravidade da doença<sup>12</sup>.

Interessantemente, a ventilação não invasiva (VNI) pode melhorar a tolerância ao exercício, contrabalançar as alterações ventilatórias mecânicas, reduzir o trabalho ventilatório e aumentar o consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) durante o exercício tanto na DPOC quanto na IC<sup>13,14</sup>. Um mecanismo potencial para os benefícios da VNI são os efeitos mecânicos pulmonares que podem melhorar a função cardíaca e a distribuição vascular regional, além de reduzir o gradiente de pressão transmural e a pós-carga ventricular esquerda<sup>15,16</sup>.

Até o momento, não há estudos avaliando os efeitos da VNI na reatividade vascular durante o exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC e IC. Sabe-se que a VNI proporciona um melhor equilíbrio simpático-vagal durante o exercício, o que poderia modular a reatividade vascular para melhorar o fluxo sanguíneo<sup>17</sup>. Assim, nosso objetivo primário foi avaliar os efeitos agudos da VNI durante o exercício de alta intensidade na reatividade vascular medida de forma não invasiva pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial. Nossa hipótese é que a VNI levará à melhora da função vascular após exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC e IC.

## MÉTODOS

### Design e aprovação ética

Este é um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos RBR-5ygrvmc. Este estudo aderiu aos Padrões Consolidados para Relatórios (CONSORT)<sup>18</sup> e foi aprovado pelos comitê de ética local (número do protocolo: 91088318.7.1001.5504) da Universidade de São Carlos. Todos os pacientes receberam orientações e esclarecimentos sobre os procedimentos experimentais e todos assinaram um termo de consentimento por escrito antes do início do estudo.

### Sujeitos

Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham 50 anos ou mais com diagnóstico de coexistência da DPOC e IC. O diagnóstico clínico de DPOC foi confirmado por testes de função pulmonar [volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>)/capacidade vital forçada (CVF) de 0,7]. O diagnóstico clínico de IC foi confirmado por cardiologista com fração de ejeção <50% por ecocardiograma e *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA) I-IV. Todos os pacientes incluídos no estudo atual estavam sob terapia médica otimizada por um cardiologista e um pneumologista.

Os critérios de exclusão consistiram em: 1) distúrbios musculoesqueléticos ou condições neurológicas que afetassem a capacidade de exercício; 2) piora do quadro clínico com necessidade de internação 3 meses antes do estudo; 3) diagnóstico de doença maligna; 4) marcapasso implantável; 5) infarto do miocárdio (3 meses antes do estudo); e 6) arritmias cardíacas complexas.

### Procedimentos experimentais

Todos os pacientes realizaram exame de função pulmonar analisado por pneumologista, ecocardiograma analisado por cardiologista e avaliação clínica. Cada paciente completou o processo de avaliação abrangente em quatro dias: 1) visita 1: avaliação clínica por médico e fisioterapeuta, seguida de teste de função pulmonar e ecodopplercardiografia; 2) visita 2: teste de exercício cardiopulmonar (TECP); 3) visita 3: familiarização com VNI e SHAM; e 4) visita 4: duas sessões de exercícios de alta intensidade através do teste de carga constante (CC) (SHAM e VNI) aplicadas no mesmo dia com intervalo de 1 hora entre eles. O intervalo de tempo entre o TECP incremental e o CC foi de 7 dias. A intensidade para as sessões de CC de alta intensidade foi definida em 80% da carga pico do TECP.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos com alocação de bloco 1:1 para o grupo VNI ou grupo SHAM. A ordem foi determinada por randomização, por meio de envelope, por

pesquisador não envolvido no estudo. Tanto os examinadores responsáveis pelas avaliações quanto os pacientes desconheciam a intervenção.

Todas as avaliações foram realizadas no mesmo período do dia, evitando diferentes respostas fisiológicas devido à influência do ciclo circadiano. Os pacientes foram orientados a não consumir nenhum produto à base de cafeína e não realizar atividades extenuantes nas 24 horas anteriores às avaliações. Após orientação e familiarização com os procedimentos, os pacientes iniciaram o protocolo de intervenção, supervisionados por um fisioterapeuta previamente treinado e não envolvido no presente estudo.

## **Mensurações**

### ***Função Pulmonar***

A espirometria, os volumes pulmonares estáticos, a capacidade de difusão pulmonar e a resistência pulmonar foram realizados por meio do teste completo de função pulmonar (MasterScreen™ Body Plethysmograph, German) pré e pós-broncodilatador (**Figura 1**). As variáveis determinadas foram: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>, L), capacidade vital forçada (CVF, L), VEF<sub>1</sub>/CVF (L), capacidade pulmonar total (CPT, L e %), capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO, mL/min/mmHg e %), volume residual (VR, L e %), VR/CPT (%), capacidade inspiratória (CI, L e %), capacidade residual funcional (CRF, L) e resistência das vias aéreas (Raw, cmH<sub>2</sub>O/L/s e %)<sup>19</sup>. Os valores percentuais previstos foram baseados em Pereira et al<sup>20</sup>.

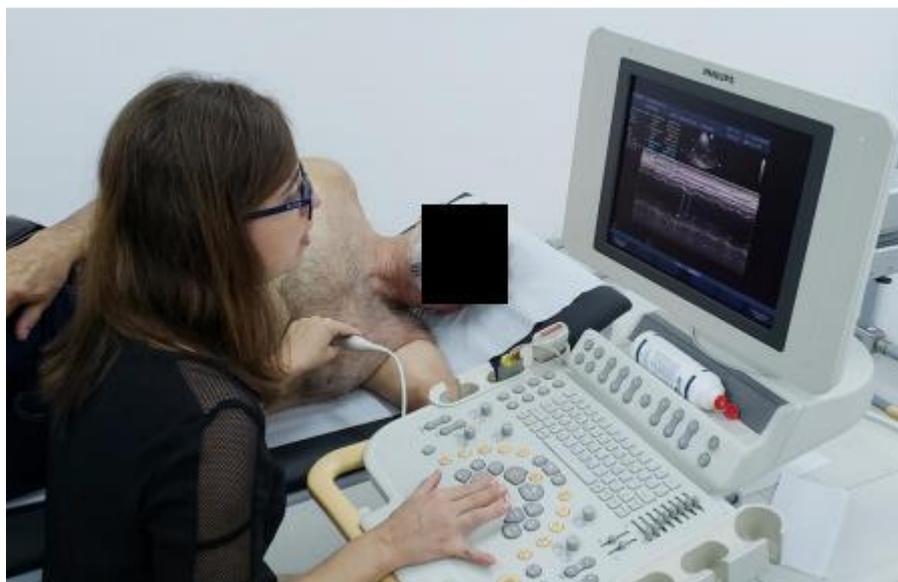
Volume, pressão e fluxo foram calibrados de acordo com as recomendações do fabricante, a classificação da gravidade da DPOC foi baseada nas recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD), e os pacientes foram classificados em leve (GOLD I), moderado (GOLD II) e grave (GOLD III)<sup>19</sup>.



**Figura 1.** Ilustração da avaliação completa da função pulmonar.

### ***Ecocardiografia***

Inicialmente, para a estratificação clínica, os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma 2D usando um sistema iE33 (Philips, Andover, MA, EUA) com um transdutor de matriz de 2-5 MHz e software de imagem Doppler tecidual (**Figura 2**). A quantificação das câmaras cardíacas foi realizada de acordo com a American Society of Echocardiography<sup>21</sup>. Para este estudo consideramos a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).



**Figura 2.** Ecocardiografia Transtorácica

### ***Teste de exercício cardiopulmonar***

O teste foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Holanda) e a análise dos gases respiratórios foi medida respiração a respiração usando um sistema baseado em computador (ULTIMA, MedGraphics–Breeze, St. Paul, MN, EUA). O protocolo do TECP seguiu as seguintes etapas: 1) 5 minutos de repouso; 2) 1 minuto de aquecimento com 60 rotações por minuto (rpm); 3) fase incremental (5-10 W/min, protocolo de rampa); 4) 1 minuto de recuperação ativo; e 4) recuperação passivo de 5 minutos<sup>22</sup>. Um eletrocardiograma (ECG) de doze derivações foi monitorado continuamente durante todo o teste (WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil). O teste foi encerrado quando os pacientes estavam pedalando em seu nível de esforço máximo possível (exaustão física) ou apresentavam algum critério para o teste ser interrompido como angina, evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmias malignas (taquiarritmia ventricular, bigeminismo, surgir bloqueio de ramo)<sup>23</sup>.

### ***Exercício de alta intensidade através do teste de carga constante***

Sete dias após o TECP incremental, os pacientes realizaram exercícios de alta intensidade durante duas sessões de CC (SHAM e VNI) em um cicloergômetro com frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Holanda). Após a avaliação inicial em repouso, a carga estava em 80% do pico de TECP WR até Tlim. O protocolo consistiu nas seguintes etapas: 1) 5 minutos de repouso sentado no cicloergômetro. 2) Fase constante com 60 rpm; e 3) recuperação passivo de 5 minutos. Durante o período de repouso de 5 minutos, as pressões de VNI foram ajustadas em cada paciente, que foi conectado ao sistema de análise de gases. A análise dos gases respiratórios foi medida respiração a respiração durante o período de descanso até a estabilização completa das medidas para iniciar o exercício.

Tlim foi definido como o momento em que os pacientes sinalizavam para interromper o exercício ou não conseguiam manter a cadência de pedalada necessária por 10s, apesar de terem sido encorajados pelos investigadores<sup>24</sup>. O teste também era encerrado se o paciente apresentasse angina ou evidência eletrocardiográfica de isquemia<sup>23</sup>.

### ***Ventilação não invasiva com pressão positiva***

A VNI foi aplicada por meio de dois níveis de pressão (Bilevel), por máscara facial bem ajustada (Astral 150, Resmed, Brasil), com pressão definida individualmente em visita preliminar para cada paciente. As pressões foram ajustadas na faixa de 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O para pressão inspiratória (PI) e 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O para pressão expiratória final positiva (PEEP). Bilevel fornece assistência

ventilatória de pressões inspiratória (IPAP) e expiratória (EPAP) para reduzir o trabalho respiratório<sup>25</sup>.

A ventilação SHAM foi aplicada com IPAP (5 cmH<sub>2</sub>O) e EPAP (2 cmH<sub>2</sub>O). Antes de realizar o CC, um dos examinadores randomizou, em envelope opaco e lacrado, a ordem dos testes (Sham e VNI). Este mesmo examinador foi um fisioterapeuta treinado, não envolvido no estudo, que selecionou a estratégia ventilatória a ser aplicada inicialmente, enquanto os outros 2 avaliadores e o paciente desconheciam o modo ventilatório a ser aplicado.

### **Análise de dilatação mediada por fluxo (FMD)**

Todos os pacientes foram avaliados pela manhã após jejum noturno e foram orientados a evitar substâncias que pudessem estimular a função vascular (café e álcool). A função vascular braquial do endotélio foi avaliada por ultrassonografia (Sonosite turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA). Resumidamente, os pacientes foram solicitados a descansar por 20 minutos na posição supina. Um manguito inflável foi colocado 1-3 cm distal à fossa antecubital no antebraço. O diâmetro da artéria basal foi medido juntamente com sinais de Doppler pulsado para análise da velocidade do fluxo. A artéria braquial foi visualizada no plano longitudinal 5–11 cm proximal ao epicôndilo medial usando uma sonda linear de alta frequência (10–5 MHz)<sup>26</sup>.

O ultrassom mediu o diâmetro arterial (modo B) continuamente em segmentos de 60 segundos e Doppler (velocidade do fluxo sanguíneo) em cada ponto de tempo. Após os registros iniciais, a hiperemia reativa foi induzida pela inflação de um manguito de pressão arterial a uma pressão de 220 mmHg por 5 minutos<sup>27</sup>. Após esse tempo, o diâmetro arterial foi medido imediatamente após a liberação do manguito de pressão arterial por 3 minutos. As análises foram realizadas com o software Brachial Analyzer (Medical Imaging Applications LLC, Iowa, EUA) (**Figura 3**).

As variáveis analisadas durante a pré-ventilação, pós-VNI e pós-SHAM foram: FMD absoluta (mm) (diâmetro antes do manguito–diâmetro do vaso sanguíneo após o manguito), porcentagem (%) de FMD [(diâmetro de pico–diâmetro inicial)/diâmetro inicial] × 100], velocidade do fluxo sanguíneo (VFS) no início e imediatamente após o manguito para baixo e tensão de cisalhamento (SS) [(velocidade do fluxo sanguíneo (cm/s-1) x 8)/diâmetro do vaso sanguíneo (mm)]<sup>26</sup>. Adicionalmente, deltas ( $\Delta$ ) para FMD,  $\Delta$  VNI (baseline – VNI) e  $\Delta$  Sham (baseline – Sham) foram calculados.



**Figura 3.** Ilustração de avaliação da FMD

### **Análise estatística**

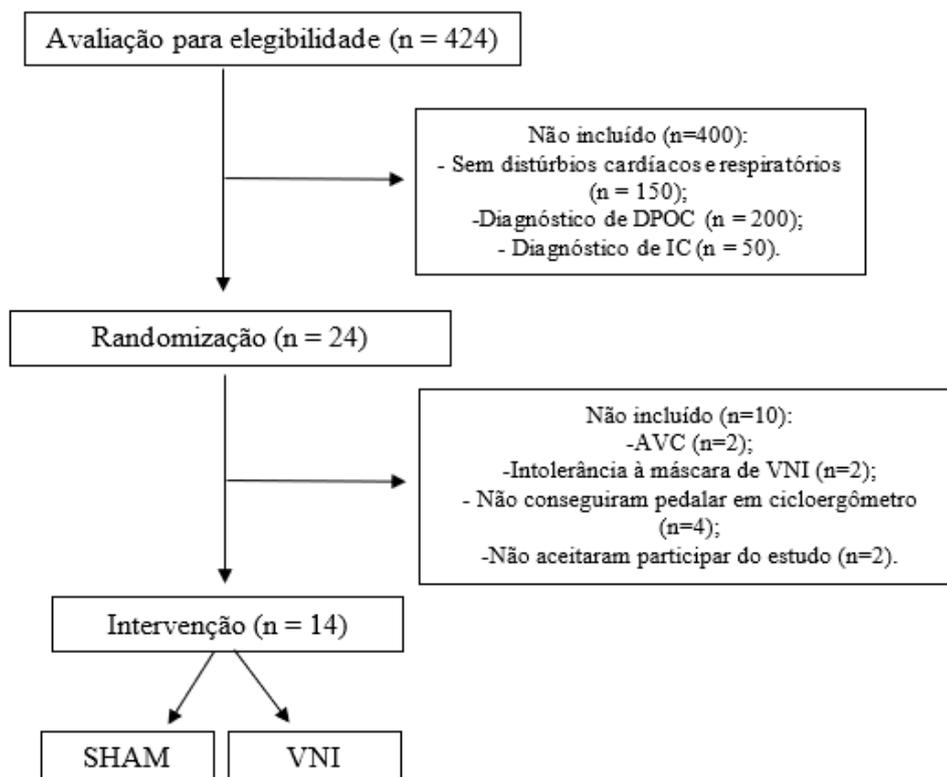
O número necessário de pacientes a serem avaliados ( $n = 14$ , estudo cruzado) foi calculado considerando o Tlim (média com VNI 366s) do CC como o desfecho principal<sup>15</sup>, assumindo um risco de  $\alpha$  de 5% e  $\beta$  de 20%. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados.

O teste t de Student foi usado para comparação entre VNI vs SHAM e os deltas ( $\Delta$ ). A análise de variância (ANOVA) de duas vias para comparações múltiplas foi realizada para comparar a linha de base, pós-VNI e pós-SHAM.

A análise de correlação de Pearson foi realizada para investigar as correlações entre as variáveis. Um modelo de regressão linear foi usado para determinar a capacidade de SS para prever Tlim. Todos os testes foram feitos no Graphpad Prism 7.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA) com significância estatística estabelecida em  $p \leq 0,05$ .

### **RESULTADOS**

Quatrocentos e vinte e quatro pacientes foram inicialmente recrutados com 400 pacientes excluídos: 1) 150 foram excluídos por não apresentarem problemas cardíacos e respiratórios; 2) 200 com diagnóstico apenas de DPOC e 50 com diagnóstico apenas de IC. Os 24 pacientes foram diagnosticados com DPOC e IC. No entanto, 10 foram excluídos do protocolo de estudo devido às seguintes condições: 1) 2 tiveram um acidente vascular cerebral prévio com sequelas motoras; 2) 2 apresentaram intolerância à máscara VNI; 3) 4 não conseguiram pedalar em cicloergômetro; e 4) 2 não concordaram em participar do estudo. Portanto, 14 pacientes com DPOC-IC completaram todas as visitas e protocolos do presente estudo (**Figura 4**).



**Figura 4.** Fluxograma do estudo. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. IC: insuficiência cardíaca, AVC: acidente vascular cerebral e VNI: ventilação não invasiva.

### Características gerais

Os resultados clínicos, ecocardiograma, função pulmonar e do TECP estão listados na **Tabela 1**. A maioria dos nossos pacientes eram idosos (N =13, >60 anos). Nove pacientes apresentaram FEVE entre 40 e 50%, três pacientes apresentaram FEVE entre 30 e 39% e 2 apresentaram FEVE  $\leq$ 29. A classificação GOLD foi leve (n=7), moderada (n=5) e grave (n=2). Embora os valores médios de CPT, CRF e Raw estivessem limítrofes da normalidade, a CI e a DLCO estavam reduzidos. Por fim, o VR estava elevado e 11 pacientes apresentavam VR/CPT > 40%.

**Tabela 1.** Caracterização clínica, função pulmonar e cardíaca dos pacientes com DPOC-IC.

| <i>Variáveis</i>               | <i>DPOC-IC (n=14)</i> |
|--------------------------------|-----------------------|
| Idade (anos)                   | 70±7                  |
| Sexo masculino, n (%)          | 14 (100)              |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )       | 25±4                  |
| FEVE (%)                       | 41±9                  |
| Função pulmonar                |                       |
| CVF, L                         | 3.2±0.9               |
| VEF <sub>1</sub> , L           | 1.9±0.7               |
| VEF <sub>1</sub> , %           | 66±28                 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF, L       | 0.59±0.09             |
| CPT, L                         | 6.0±1.2               |
| CPT, %                         | 100±28                |
| CRF, L                         | 3.2±0.4               |
| CI, L                          | 1.3±0.5               |
| CI, %                          | 52±19                 |
| VR, L                          | 3.4±1.0               |
| VR, %                          | 145±43                |
| VR/CPT, %                      | 56±12                 |
| Raw, cmH <sub>2</sub> O/L/s    | 1.66±1.1              |
| DL <sub>CO</sub> , mL/min/mmHg | 16±7                  |
| DL <sub>CO</sub> , %           | 66±21                 |
| GOLD, n (%)                    |                       |
| I                              | 7 (50)                |
| II                             | 5 (35)                |
| III                            | 2 (14)                |
| NYHA, n (%)                    |                       |
| I                              | 5 (35)                |
| II                             | 6 (42)                |
| III                            | 3 (22)                |
| Medicamentos, n (%)            |                       |
| Beta-bloqueador                | 14 (100)              |
| Beta-agonista                  | 14 (100)              |
| Diurético                      | 11 (79)               |
| Corticóide                     | 8 (54)                |

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New Yourk Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Raw: resistência das vias aéreas; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DL<sub>CO</sub>: Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono; CPT: capacidade pulmonar total; CI: capacidade inspiratória; VR: volume residual; FRC: Capacidade Residual Funcional.

A limitação ventilatória pulmonar [relação  $\dot{V}_E$  pico/ventilação voluntária máxima (VMM)  $>0,8$ ] foi encontrada em 5 pacientes. Apenas três pacientes apresentaram leve dessaturação da  $SpO_2$  relacionada ao exercício (pico de  $SpO_2$  variando de 89% a 86%) (**Tabela 2**).

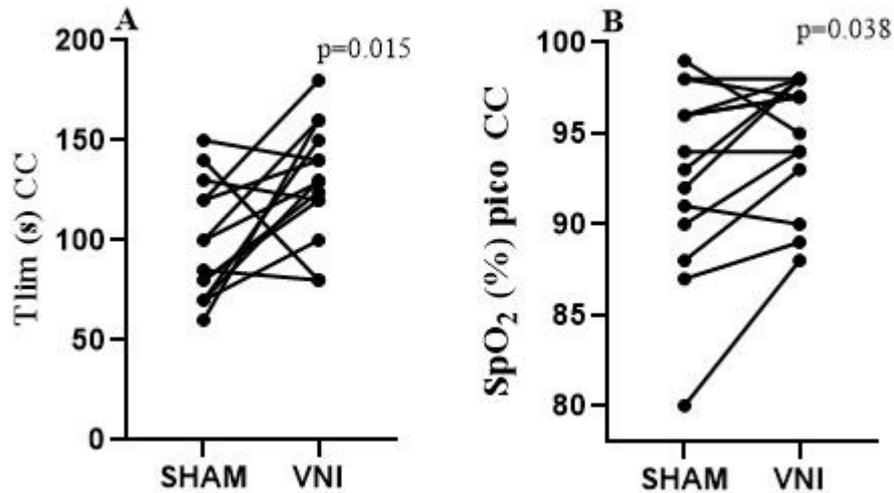
**Tabela 2.** Variáveis do TECP nos pacientes avaliados.

| <i>Variáveis</i>   | DPOC-IC (n=14) |
|--|----------------|
| Carga pico (W)   | 58±23          |
| $\dot{V}_E$ pico (L/min)   | 36±15          |
| $\dot{V}O_2$ pico (ml $O_2$ .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 13±4           |
| $\dot{V}CO_2$ pico (L/min)   | 870±303        |
| RER  | 1.05±0.06      |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope (mL/min)                             | 41±12          |
| O <sub>2</sub> pulse (ml/kg/bpm)                                   | 9±3            |
| OUES   | 1.2±0.3        |
| $SpO_2$ repouso (%)  | 95±2           |
| $SpO_2$ pico (%)   | 91±6           |
| Borg Dispnea pico  | 6±2            |
| Borg fadiga pico   | 3±2            |
| PAS pico (mmHg)  | 208±27         |

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória;  $\dot{V}_E$ : Ventilação minuto;  $\dot{V}CO_2$ : dióxido de carbono;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope: relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; OUES: Inclinação da eficiência de absorção de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica.

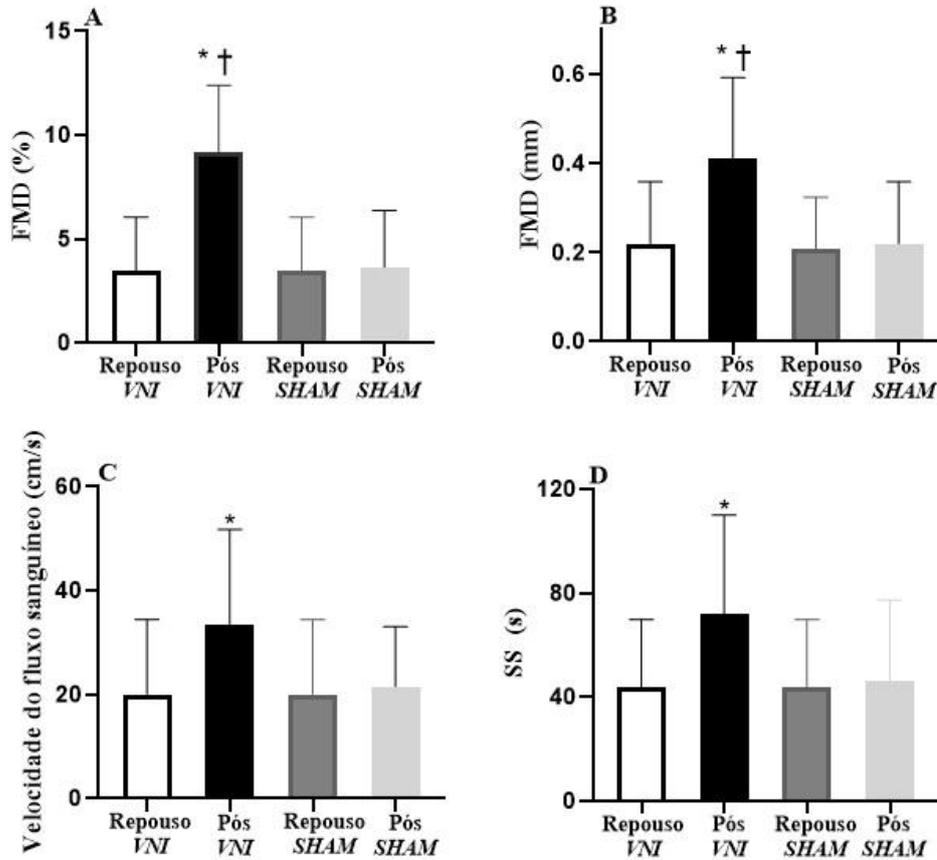
### Efeito da VNI associada ao exercício de alta intensidade na FMD

A VNI resultou em aumento de Tlim (VNI: 130±29s vs Sham: 98±29s p=0,015) e  $SpO_2$  (VNI: 94,7±3,5% vs Sham: 92,7±5,2% p=0,038) (**Figura 5**). Observamos que dos 14 pacientes, 10 aumentaram Tlim (VNI: 140±23s vs SHAM: 87±21s p<0,001) e  $SpO_2$  (VNI: 95±3% vs SHAM: 91±5% p<0,001) e apenas 4 não aumentaram Tlim (VNI: 105±30s vs SHAM: 126±28s p=0,19) e  $SpO_2$  (VNI: 94±3% vs SHAM: 95±3% p=0,27). Como esperado, a maioria dos pacientes (n=10) respondeu positivamente à VNI, demonstrando o efeito positivo dessa intervenção, além disso, dos 4 pacientes que não responderam à VNI, a diferença não foi significativa.



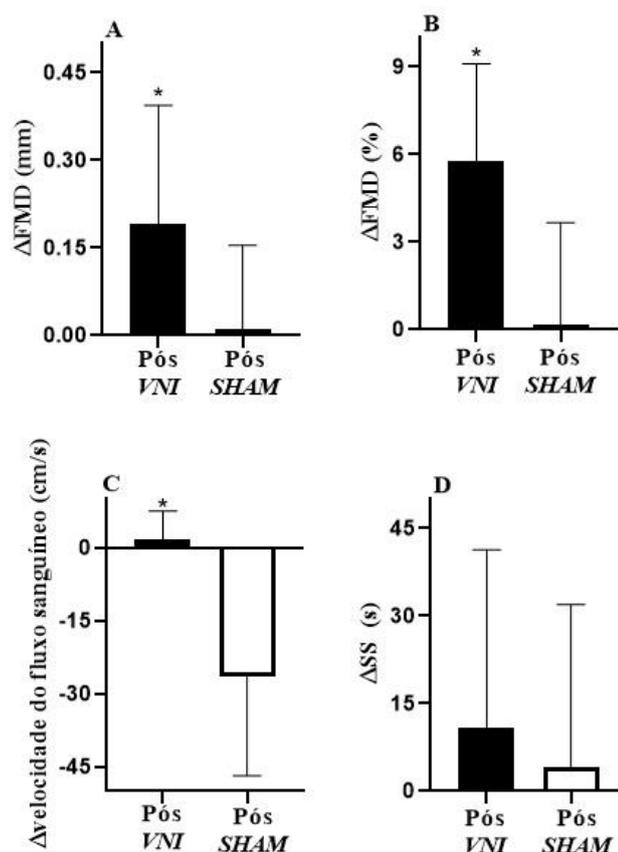
**Figura 5.** Efeitos da VNI e da ventilação SHAM na tolerância à alta intensidade do exercício (Tlim) e SpO<sub>2</sub> (%) em 14 pacientes com DPOC-IC. Legenda: ventilação não invasivo (VNI); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca (IC); limite de tolerância (Tlim); saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>).

Conforme ilustrado na **Figura 6**, a VNI proporcionou um aumento na FMD (% e mm), velocidade do fluxo sanguíneo e SS quando comparada com a linha de base. Além disso, a VNI apresentou maior FMD (% e mm) quando comparada à Sham ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, a intervenção SHAM não alterou as medidas quando comparadas com os parâmetros basais ( $p > 0,05$ ).



**Figura 6.** Efeito da VNI na dilatação mediada por fluxo imediatamente após o exercício. \*VNI vs repouso; †VNI vs Sham. Legenda: Ventilação não invasiva (VNI); vasodilatação mediada por fluxo (FMD), tensão de cisalhamento (SS).

A VNI resultou em mudanças significativas ( $\Delta$  imediatamente após o pico do exercício-repouso) na FMD (% e mm) e na velocidade do fluxo sanguíneo (cm/s) quando comparada à condição SHAM (**Figura 7**), conforme também observado na **Figura 6**. Além disso, encontramos uma correlação significativa entre  $T_{lim}$  vs  $\Delta SS$  com VNI ( $p=0,03$ ;  $r=0,57$ ), demonstrando que o aumento do SS está relacionado ao melhor desempenho durante o exercício. Corroborando com esses resultados, verificamos que o SS no modelo de regressão univariada explicou 32% da variância do  $T_{lim}$  (**Tabela 3**).



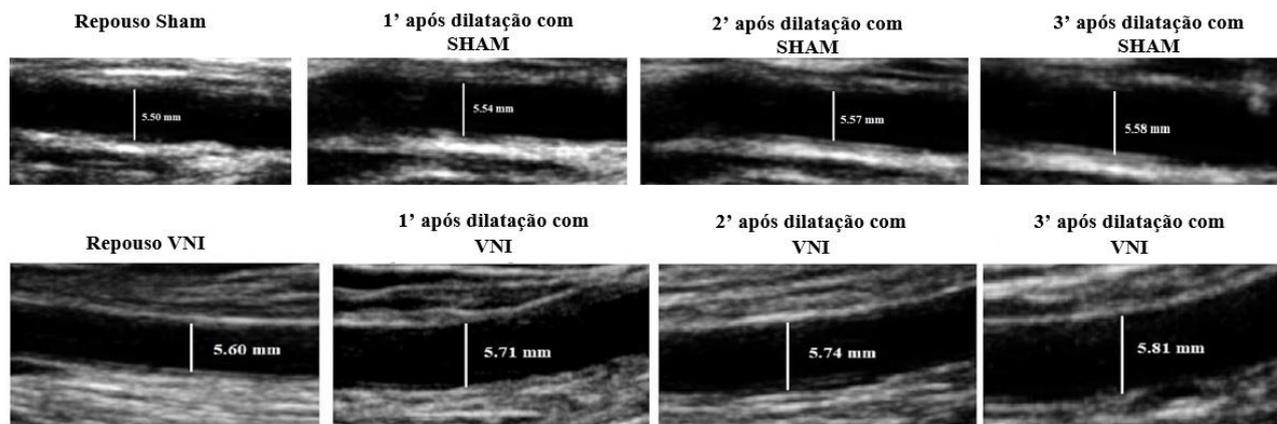
**Figura 7.** Alterações da função endotelial com VNI e SHAM.  $\Delta$  = Repouso – pico. Legenda: Ventilação não invasiva (VNI); vasodilatação mediada por fluxo (FMD), tensão de cisalhamento (SS).

**Tabela 3.** Regressão linear para determinar a influência da tensão de cisalhamento no Tlim durante CC.

| Variáveis | $\beta$ coeficiente | Erro padrão | <i>p</i> -value |
|-----------|---------------------|-------------|-----------------|
| Constante | 140.4               | 10.7        | <0.001          |
| SS (s)    | 0.92                | 0.34        | 0.020           |

$R^2$  ajustado=0.32;  $F=7.20$  ( $p=0.020$ ). Tensão de cisalhamento (SS).

A **Figura 8** ilustra o diâmetro basal da artéria braquial em repouso (5,60 mm) de um indivíduo representativo e após 3 minutos (1'=5,71mm; 2'=5,74mm e 3'=5,81mm) de estimulação isquêmica após exercício de alta intensidade com VNI em comparação com a situação SHAM (1'=5,54mm; 2'=5,57mm e 3'=5,58mm). Essas mudanças foram acompanhadas por um aumento do diâmetro arterial após-exercício.



**Figura 8.** Ilustração do diâmetro da artéria braquial de um paciente no repouso e após três minutos de estimulação isquêmica após exercício de alta intensidade com VNI e SHAM. Legenda: Ventilação não invasiva (VNI); ' = minuto.

## DISCUSSÃO

Vários aspectos tornam este estudo uma investigação inédita. Especificamente, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar que a VNI produziu um benefício agudo marcante na função endotelial associada à melhora da tolerância ao exercício durante uma sessão de exercício aeróbico de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC e IC. Esses achados confirmaram nossa hipótese.

Outro resultado importante do nosso estudo foi que observamos uma melhora no SS pode estar associada à melhora da tolerância ao exercício. Esses dados podem indicar que os efeitos potenciais da VNI durante o exercício de alta intensidade podem modular as respostas da FMD em pacientes com DPOC-IC. Do ponto de vista clínico, nossos dados indicam que a VNI pode ser uma abordagem valiosa para melhorar a função endotelial e Tlim em pacientes com esse fenótipo de comorbidade.

### *Efeito da VNI e SHAM associados ao exercício de alta intensidade na FMD*

No presente estudo, a VNI aplicada durante uma sessão de exercício de alta intensidade melhorou significativamente a reatividade vascular pós-exercício, enquanto durante a condição SHAM não foram observadas alterações. Os prováveis mecanismos para tais respostas positivas na função endotelial podem ser explicados pelos seguintes efeitos previamente observados: 1) os potenciais efeitos da VNI no equilíbrio simpático-vagal e melhor ativação da modulação simpática durante o exercício<sup>16,28</sup>, melhorando a resposta muscular local e favorecendo a atividade do endotélio nas células musculares lisas; 2) o impacto positivo nas respostas hemodinâmicas devido às mudanças

na pressão intratorácica e na manutenção da homeostase do sistema nervoso autônomo, melhorando as respostas fisiológicas nos intervalos dos batimentos cardíacos<sup>29</sup>; 3) VNI pode ter induzido simpatólise na contração do músculo esquelético<sup>30</sup>. A simpatólise é o resultado de uma resposta integrada envolvendo a interação entre a saída sistêmica do vasoconstritor simpático e os sinais vasoativos liberados localmente pelo músculo, endotélio e hemácias<sup>31</sup>. No presente estudo, os efeitos benéficos da VNI melhoraram a oxigenação periférica e isso também pode ter influenciado a atividade metabólica local e a ativação da simpatólise, causando uma “restauração” aguda da função endotelial.

No presente estudo, apenas a VNI foi capaz de melhorar a resposta da função endotelial, observada pelas alterações da FMD (absoluta e %), bem como velocidade do fluxo sanguíneo e SS (Figuras 4 e 5). No entanto, não houve mudanças significativas na função endotelial quando a condição SHAM foi aplicada ( $p > 0,05$ ). Esses resultados podem ser explicados pela capacidade potencial da VNI em aumentar a oxigenação muscular durante o exercício<sup>13,32</sup> e proporcionar efeitos mecânicos positivos na função cardíaca, melhorando a distribuição vascular regional, aumentando o suprimento sanguíneo e a micro e macrocirculação<sup>13,32</sup>.

#### *Relação entre FMD e tolerância ao exercício de alta intensidade*

Encontramos uma correlação entre Tlim vs  $\Delta$ SS ( $p=0,03$ ;  $r=0,57$ ), corroborando a premissa de que o aumento da tensão de cisalhamento estimulado pela VNI está relacionado ao melhor desempenho durante o exercício nesses pacientes. Além disso, SS explicou 32% da variância Tlim, durante CC.

McClellan et al.<sup>33</sup> postularam que o exercício pode causar alterações na função endotelial por meio de estímulos físicos e químicos, aumentando o SS, reduzindo a concentração de endotelina-1 e alterando o estresse oxidativo. Além disso, o exercício de alta intensidade pode ser uma abordagem mais eficiente, em comparação com o exercício tradicional, para melhorar a função endotelial<sup>33</sup>. Em indivíduos saudáveis, os mecanismos envolvidos na melhora da função endotelial pós-exercício estão relacionados à produção do óxido nítrico (ON)<sup>34</sup>.

O exercício é um estímulo para a liberação de ON, devido ao aumento do fluxo sanguíneo ou à força de fricção das membranas das células endoteliais, sendo os mecanismos essenciais para a adaptação da função vascular e remodelamento necessário<sup>34</sup>. Portanto, quando a VNI foi aplicada durante exercício de alta intensidade, pode ter havido maior liberação de ON, resultando em relaxamento das células musculares lisas causando vasodilatação<sup>34</sup>.

A quantidade total de variação em Tlim foi explicada principalmente pelo SS (32%), durante o exercício de alta intensidade com VNI. Esse resultado é muito importante, pois a resposta da função

endotelial está ligada à intolerância ao exercício nesses pacientes. A capacidade do vaso responder com maior reatividade vascular causada pela VNI pode explicar o melhor desempenho durante o exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC-IC.

No presente estudo, não observamos diferença entre o débito cardíaco medido pela cardioimpedância comparando as intervenções (VNI:  $6,4 \pm 2,7$  vs Sham  $5,8 \pm 1,7$   $p=0,58$ ). Em estudo prévio<sup>35</sup> nosso grupo demonstrou que a descarga muscular respiratória observada quando aplicada ventilação assistida proporcional durante o exercício aumentou a disponibilidade de oxigênio e o volume sanguíneo (observado pela oxigenação muscular por espectroscopia de infravermelho próximo) nos membros inferiores durante o exercício de alta intensidade na DPOC<sup>15</sup> e pacientes com IC<sup>36</sup>, sem diferenças na hemodinâmica central. Nesses estudos anteriores, os resultados sugeriram que uma fração do débito cardíaco poderia ter sido redistribuída dos músculos respiratórios para os locomotores como consequência da aplicação da VNI, traduzindo-se em melhora da tolerância ao exercício. Mais recentemente, no entanto, observamos que a coexistência DPOC-IC produziu efeitos negativos na oxigenação cerebral, maior desoxigenação dos músculos respiratórios e periféricos e maior dispnéia aos esforços durante o exercício de alta intensidade quando comparada com a IC isolada<sup>35</sup>.

Todos esses estudos prévios de nosso grupo forneceram monitoramento não invasivo e contínuo de mudanças de concentração relativa em desoxi, oxi e hemoglobina/mioglobina total na microvasculatura muscular (pequenas arteríolas, capilares e vênulas), no entanto, o presente estudo foi o primeiro a analisar medidas não invasivas da função endotelial para explicar os efeitos da VNI no contexto da sobreposição DPOC-IC.

O exercício é o estímulo necessário para aumentar o SS na circulação arterial. Nesse contexto, quanto maior a intensidade do exercício, maior a demanda metabólica e o fluxo sanguíneo muscular esquelético<sup>37</sup>. O fluxo sanguíneo pode aumentar até 100 vezes durante o exercício em comparação com o estado de repouso<sup>37</sup>, causando um aumento acentuado de SS, que são ativadores primários de células endoteliais<sup>38</sup>. Casey et al.<sup>38</sup> descobriram que uma sessão aguda de exercício com aumento do SS pode causar alterações na fosforilação da óxido nítrico sintase (eNOS). Assim, acreditamos que o efeito agudo da VNI proporcionou maior demanda metabólica e distribuição sanguínea, ocasionando maior Tlim e contração muscular esquelética<sup>15,16</sup>, o que está intimamente relacionado com maior velocidade do fluxo sanguíneo e SS nesses pacientes, bem como ativação de ON e eNOS. No entanto, essas hipóteses exigirão mais testes em estudos futuros.

### **Limitação do estudo**

Em nosso estudo, avaliamos apenas as respostas durante uma única sessão de exercício de alta intensidade. Portanto, é importante que estudos futuros avaliem outros tipos de exercício e analisem o efeito da VNI na função endotelial. Portanto, estudos usando VNI durante exercícios de intensidade moderada a baixa podem ter efeitos diferentes do presente estudo. Além disso, nosso estudo foi limitado a avaliar os efeitos de pacientes afetados por DPOC e IC, neste contexto, estudos avaliando coortes de pacientes com fenótipos variados da doença também são importantes. Estudos futuros devem se concentrar em medidas hemodinâmicas confiáveis para avaliar os efeitos cardíacos centrais e sua influência no fluxo sanguíneo de músculos exercitados e não exercitados.

### **Perspectivas Clínicas**

Esses resultados, portanto, enfatizam os benefícios potenciais da VNI para pacientes com DPOC-IC e provavelmente outras populações de pacientes. Futuros ensaios clínicos sobre o impacto da VNI associada a programas de treinamento físico nas respostas de dilatação mediada por fluxo devem analisar a relevância da melhora do desempenho muscular periférico no aumento da tolerância ao exercício nessa população de pacientes.

O presente estudo demonstrou, como um achado inédito, que uma estratégia voltada para a redução do trabalho respiratório foi eficaz em modular benéficamente a reatividade vascular e a tolerância ao exercício durante uma única sessão de exercício de alta intensidade.

### **CONCLUSÃO**

A VNI aplicada durante o exercício de alta intensidade pode modular agudamente a função endotelial e melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC-IC. Além disso, o aumento do SS influencia positivamente a tolerância ao exercício.

## REFERÊNCIAS

1. Gosker HR, Lencer NHMK, Franssen FME, et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003;123(5):1416–1424; doi: 10.1378/chest.123.5.1416.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803–869; doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
3. Proud CG. The multifaceted role of mTOR in cellular stress responses. *DNA Repair (Amst)* 2004;3(8–9):927–934; doi: 10.1016/j.dnarep.2004.03.012.
4. Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clinical Nutrition* 2002;21(1):1–14; doi: 10.1054/clnu.2001.0485.
5. Guazzi M, Casali M, Berti F, et al. Endothelium-mediated modulation of ergoreflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):336–341; doi: 10.1038/sj.clpt.6100306.
6. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(5):497–509; doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005.
7. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev* 2019;24(1):69–80; doi: 10.1007/s10741-018-9719-7.
8. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005;26(1):65–69; doi: 10.1093/eurheartj/ehi001.
9. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168(1):344–351; doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047.
10. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc Res* 2005;65(1):16–27; doi: 10.1016/j.cardiores.2004.08.007.
11. Battault S, Meziat C, Nascimento A, et al. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314(3):H497–H507; doi: 10.1152/ajpheart.00217.2017.
12. Pereira de Araujo CL, Pereira Reinaldo G, Foscarini BG, et al. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiotherapy Research International* 2019;(June):1–10; doi: 10.1002/pri.1820.
13. Marrara KT, di Lorenzo VAP, Jaenisch RB, et al. Noninvasive ventilation as an important adjunct to an exercise training program in subjects with moderate to severe COPD. *Respir Care* 2018;63(11):1388–1398; doi: 10.4187/respcare.05763.
14. Wittmer VL, Simoes GMS, Sogame LCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2006;130(1):157–163; doi: 10.1378/chest.130.1.157.
15. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in

- chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):2465–2472; doi: 10.1152/ajpheart.91520.2007.
16. Reis MS, Sampaio LMM, Lacerda D, et al. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Medical Science* 2010;6(5):719–727; doi: 10.5114/aoms.2010.17087.
  17. Egan BM, Schork NJ, Weder AB. Regional Hemodynamic Abnormalities in Overweight Men. *Am J Hypertens* 1989;2(6):428–434; doi: 10.1093/ajh/2.6.428.
  18. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):834–840; doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.02.005.
  19. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53(5); doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
  20. Alberto C, Pereira DC, Sato T. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil \*. *n.d.*;33(August 2006):397–406.
  21. Mitchell C, Rt R, Rahko PS, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults : Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018;1–64; doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
  22. Goulart L, Batista P, Caruso FR, et al. The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Sci Rep* 2020;10:1–8; doi: 10.1038/s41598-020-61199-5.
  23. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2013;128(8):873–934; doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
  24. Chiappa GR, Borghi-silva A, Ferreira LF, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD : relationship to central cardiovascular dynamics. 2020;1341–1350; doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007.
  25. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2008;102(8):1117–1123; doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.016.
  26. 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(30):2534–2547; doi: 10.1093/eurheartj/ehz350.
  27. 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(2):257–265; doi: 10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
  28. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med* 2009;103(10):1503–1510; doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.015.

29. Lopes R, Dionisio VC. Effects of noninvasive the system that is able to compensate ventilation on heart rate the leakage. There are no studies grafting: comparison namic changes by NIV in between ventilators postoperative CABG patients using. *Intensive Care Med* 2015; doi: 10.1620/tjem-233-155.
30. Hearon CM, Dinunno FA. Escape, lysis, and feedback: endothelial modulation of sympathetic vasoconstriction. *Curr Opin Pharmacol* 2019;45:81–86; doi: 10.1016/j.coph.2019.04.002.
31. Gliemann L, Carter H. Sympatholysis: the more we learn, the less we know. *Journal of Physiology* 2018;596(6):963–964; doi: 10.1113/JP275513.
32. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63(10):910–915; doi: 10.1136/thx.2007.090167.
33. McClean C, Harris RA, Brown M, et al. Effects of Exercise Intensity on Postexercise Endothelial Function and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015; doi: 10.1155/2015/723679.
34. Dawson EA, Green DJ, Cable NT, et al. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* 2013;115(11):1589–1598; doi: 10.1152/jappphysiol.00450.2013.
35. Goulart C da L, Arêas GPT, Caruso FR, et al. Effect of high-intensity exercise on cerebral, respiratory and peripheral muscle oxygenation of HF and COPD-HF patients. *Heart and Lung* 2020;000:1–8; doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.013.
36. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63(10):910–915; doi: 10.1136/thx.2007.090167.
37. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (Hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev* 2015;95(2):549–601; doi: 10.1152/physrev.00035.2013.
38. Casey DP, Ueda K, Wegman-Points L, et al. Muscle contraction induced arterial shear stress increases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313(4):854–859; doi: 10.1152/ajpheart.00282.2017.

***ESTUDO II*****A VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA PODE MODULAR A OXIGENAÇÃO CEREBRAL,  
RESPIRATÓRIO E PERIFÉRICA DURANTE O EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE  
EM PACIENTES COM DPOC-IC?**

*Artigo publicado no periódico*

*Frontiers in Cardiovascular Medicine*

*Fator de impacto: 5.846*

Cássia da Luz Goulart, Flávia Rossi Caruso, Adriana Sanches Garcia de Araújo,  
Sílvia Cristina Garcia de Moura, Aparecida Maria Catai, Piergiuseppe Agostoni,  
Renata Gonçalves Mendes, Ross Arena and Audrey Borghi-Silva

DOI: 10.3389/fcvm.2021.772650

## ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on: 1) metabolic, ventilatory, and hemodynamic responses; and 2) cerebral (Cox), respiratory and peripheral oxygenation when compared to SHAM ventilation during high-intensity exercise in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure (HF). **Methods and Results:** On separate days, patients performed incremental cardiopulmonary exercise testing and two constant-work rate tests receiving NIPPV or SHAM (bilevel mode - Astral 150) in a random order until the limit of tolerance (Tlim). During exercise, oxyhemoglobin OxyHb+Mb and deoxyhemoglobin DeoxyHb+Mb were assessed using near-infrared spectroscopy (Oxymon, Artinis Medical Systems, Einsteinweg, Netherland). NIPPV associated with high-intensity exercise caused a significant increase in exercise tolerance, peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>), minute ventilation peak ( $\dot{V}_E$  mL/min), SpO<sub>2</sub> (%), and lactate/tlim (mmol/s) when compared with SHAM ventilation. In cerebral, respiratory and peripheral muscles, NIPPV resulted in a lower drop in OxyHb+Mb (p<0.05) and an improved deoxygenation response DeoxyHb+Mb (p<0.05) from the half of the test (60% of Tlim) when compared to SHAM ventilation. **Conclusion:** NIPPV during constant work-rate exercise led to provide respiratory muscle unloading with greater oxygen supply to the peripheral muscles, reducing muscle fatigue and sustaining longer exercise time in patients with COPD-HF.

**Keywords:** blood flow muscle; heart failure; COPD; cardiovascular physiology; oxygen consumption.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito da ventilação não invasiva (VNI) sobre: 1) respostas metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas; 2) oxigenação cerebral (Cox), respiratória e periférica quando comparada à ventilação SHAM durante exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC). **Métodos e Resultados:** Em dias separados, os pacientes realizaram teste de exercício cardiopulmonar incremental e dois testes de taxa de trabalho constante recebendo VNI ou SHAM (modo de dois níveis - Astral 150) em ordem aleatória até o limite de tolerância (Tlim). Durante o exercício, a oxihemoglobina (OxyHb+Mb) e a desoxihemoglobina (DeoxyHb+Mb) foram avaliadas por espectroscopia de infravermelho próximo (Oxymon, Artinis Medical Systems, Einsteinweg, Holanda). A VNI associada ao exercício de alta intensidade causou um aumento significativo na tolerância ao exercício, consumo de oxigênio pico ( $\dot{V}O_2$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), ventilação minuto pico ( $\dot{V}_E$  mL/min), SpO<sub>2</sub> (%) e lactato/tlim (mmol/s) quando comparado com a ventilação SHAM. Nos músculos cerebrais, respiratórios e periféricos, a VNI resultou em menor queda de OxyHb+Mb (p<0,05) e melhora na resposta de desoxigenação DeoxyHb+Mb (p<0,05) a partir da metade do teste (60% do Tlim) quando comparada à ventilação SHAM. **Conclusão:** A VNI durante exercício proporcionou um alívio muscular respiratório com maior oferta de oxigênio para os músculos periféricos, reduzindo a fadiga muscular e sustentando maior tempo de exercício em pacientes com DPOC-IC.

Palavras-chave: Oxigenação muscular; insuficiência cardíaca; DPOC; fisiologia cardiovascular; consumo de oxigênio.

## INTRODUÇÃO

A coexistência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC) resulta em graves prejuízos na aptidão cardiorrespiratória, incluindo reduzida capacidade de exercício, ineficiência ventilatória e suprimento de oxigênio reduzido para o músculo em atividade. Devido à fisiopatologia multissistêmica provocada pela DPOC e IC combinadas, as anormalidades observadas durante o teste de esforço são muitas vezes maiores em comparação com pacientes que apresentam uma ou outra condição crônica isoladamente. Embora as funções cardíaca e pulmonar contribuam clara e significativamente para o comprometimento da aptidão cardiorrespiratória nesses pacientes, as anormalidades musculares esqueléticas causadas pelos processos da doença DPOC-IC não podem ser negligenciadas<sup>1-4</sup>.

A intolerância ao exercício também pode estar diretamente associada ao aumento da resposta ventilatória à demanda metabólica<sup>5,6</sup>. Goulart et al. (2020)<sup>7</sup> constataram que os pacientes com DPOC-IC apresentam uma acentuada intolerância ao exercício com maior desoxigenação da musculatura respiratória e periférica quando comparados aos pacientes com IC. Portanto, intervenções que visam melhorar a disfunção muscular periférica, descarregar os músculos respiratórios durante o exercício e fornecer energia local aos músculos locomotores são de grande importância. Nesse contexto, o emprego da ventilação não invasiva (VNI) pode ser útil para melhorar a tolerância ao exercício<sup>8</sup> aumentando o fluxo sanguíneo e a oxigenação para os grupos musculares essenciais para a resposta ao exercício<sup>9</sup>. Uma importante consequência fisiopatológica na oxigenação cerebral em repouso é encontrada em pacientes com coexistência de DPOC-IC e essas anormalidades são acentuadas durante o exercício<sup>10</sup>.

Borghi-Silva et al. (2008)<sup>9</sup> observaram que a descarga muscular respiratória reduzia as necessidades de fluxo sanguíneo muscular respiratório com consequente redistribuição do débito cardíaco para a musculatura periférica em exercício quando a ventilação assistida proporcional era aplicada a pacientes diagnosticados com DPOC ou IC<sup>11</sup>. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo avaliou o efeito da VNI de dois níveis nas respostas metabólicas e ventilatórias durante o exercício de alta intensidade em pacientes com coexistência da DPOC e IC.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da VNI sobre: 1) respostas metabólicas, ventilatórias e hemodinâmicas; e 2) oxigenação cerebral (Cox), respiratória e periférica quando comparada à ventilação SHAM em pacientes com coexistência da DPOC e IC durante o exercício de alta intensidade. Nossa hipótese é que a VNI é capaz de melhorar o consumo de oxigênio e a ventilação durante o exercício, além de causar uma descarga dos músculos respiratórios,

proporcionando maior disponibilidade de oxigênio para os músculos periféricos; além disso, acreditamos que a VNI proporcionará menor extração de oxigênio cerebral durante o exercício.

## MÉTODOS

### Design e aprovação ética

Este é um estudo randomizado, duplo-cego, controlado e aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos RBR-5ygrvmc. Este estudo aderiu aos Padrões Consolidados para Relatórios (CONSORT)<sup>18</sup> e foi aprovado pelo comitê de ética local (número do protocolo: 91088318.7.1001.5504) da Universidade de São Carlos. Todos os pacientes receberam orientações e esclarecimentos sobre os procedimentos experimentais e todos assinaram um termo de consentimento por escrito antes do início do estudo.

### Sujeitos

Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham 50 anos ou mais com diagnóstico de coexistência da DPOC e IC. O diagnóstico clínico de DPOC foi confirmado por testes de função pulmonar [volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>)/capacidade vital forçada (CVF) <0,7]. O diagnóstico clínico de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida foi confirmada por cardiologista considerando FEVE <50% por ecocardiograma e pela *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA) I-IV.

Os critérios de exclusão consistiram em: 1) distúrbios musculoesqueléticos ou condições neurológicas que afetassem a capacidade de exercício; 2) piora do quadro clínico com necessidade de internação 3 meses antes do estudo; 3) diagnóstico de doença maligna; 4) marcapasso implantável; 5) infarto do miocárdio (3 meses antes do estudo); e 6) arritmias cardíacas complexas.

### Procedimentos experimentais

O procedimento experimental do presente estudo foi publicado anteriormente<sup>8</sup>. Todos os pacientes realizaram exame de função pulmonar analisado por pneumologista, ecocardiograma analisado por cardiologista e avaliação clínica. Cada paciente completou o processo de avaliação abrangente em quatro dias: 1) visita 1: avaliação clínica por médico e fisioterapeuta, seguida de teste de função pulmonar e ecodopplercardiografia; 2) visita 2: teste de exercício cardiopulmonar (TECP); 3) visita 3: familiarização com VNI e SHAM com intervalo mínimo de 48 horas entre elas; e 4) visita 4: duas sessões de exercícios de alta intensidade com carga constante (CC) (SHAM e VNI) aplicadas no mesmo dia com intervalo de 1 hora entre eles. O intervalo de tempo entre o TECP incremental e

o CC foi de 7 dias. A intensidade para as sessões de CC de alta intensidade foi definida em 80% da taxa de trabalho de pico do TECP.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos com alocação de bloco 1:1 para o grupo VNI ou grupo SHAM. A ordem foi determinada por randomização, por meio de envelope, por pesquisador não envolvido no estudo. Tanto os examinadores responsáveis pelas avaliações quanto os pacientes desconheciam a intervenção.

## **Mensurações**

### ***Função Pulmonar***

A espirometria, os volumes pulmonares estáticos, a capacidade de difusão pulmonar e a resistência pulmonar foram realizados por meio do teste completo de função pulmonar (*MasterScreen™ Body Plethysmograph, German*) pré e pós-broncodilatador. O VEF<sub>1</sub> (L), CVF (L), VEF<sub>1</sub>/CVF (L), capacidade pulmonar total (CPT, L e %), volume residual (VR, L e %), VR/CPT (%) e capacidade inspiratória (CI, L e %) foram obtidos<sup>13</sup>. Os valores percentuais previstos foram baseados em Pereira et al<sup>14</sup>. A classificação da gravidade da DPOC foi baseada nas recomendações da Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)<sup>13</sup>.

### ***Ecocardiografia***

Inicialmente, para a estratificação clínica, os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma 2D usando um sistema iE33 (Philips, Andover, MA, EUA) com um transdutor de matriz de 2-5 MHz e software de imagem Doppler tecidual. A quantificação das câmaras cardíacas foi realizada de acordo com a American Society of Echocardiography<sup>21</sup>. Para este estudo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi uma medida primária de interesse.

### ***Teste de exercício cardiopulmonar***

O teste foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Holanda) e a análise dos gases respiratórios foi medida respiração a respiração usando um sistema baseado em computador (*ULTIMA, MedGraphics–Breeze, St. Paul, MN, EUA*). O protocolo do TECP seguiu as seguintes etapas: 1) 5 minutos de repouso; 2) 1 minuto de aquecimento com carga livre com 60 rotações por minuto (rpm); 3) fase incremental (5-10 W/min, protocolo de rampa); 4) 1 minuto de recuperação ativo; e 4) recuperação passivo de 5 minutos<sup>16</sup>. O teste foi encerrado quando os pacientes estavam pedalando em seu nível de esforço máximo possível (exaustão física), ou apresentavam algum critério para o teste ser interrompido como angina,

evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmias malignas (taquiarritmia ventricular, bigeminismo, surgir bloqueio de ramo)<sup>17</sup>.

### ***Exercício de alta intensidade através do teste de carga constante***

Sete dias após o TECP incremental, os pacientes realizaram exercícios de alta intensidade durante duas sessões de CC (SHAM e VNI) em um cicloergômetro com frenagem eletromagnética (CORIVAL V3, Lode BV, Groningen, Holanda) com análise de gases respiratórios medida respiração a respiração usando um sistema baseado em computador (*ULTIMA, MedGraphics–Breeze, St. Paul, MN, EUA*). Após a avaliação inicial em repouso, a carga foi fixada em 80% da carga pico do TECP até o Tlim. O equipamento foi ligado 20 minutos antes do teste e depois calibrado antes de cada teste. As trocas gasosas pulmonares e as variáveis ventilatórias foram obtidas a partir de sinais calibrados derivados de analisadores de gases e de um pneumotacógrafo. O protocolo consistiu nas seguintes etapas: 1) 5 minutos em repouso no cicloergômetro. 2) Fase constante com 60 rpm; e 3) recuperação passivo de 5 minutos. Tlim foi definido como o momento em que os pacientes sinalizavam para interromper o exercício ou não conseguiam manter a cadência de pedalada necessária por 10s, apesar de terem sido encorajados pelos investigadores<sup>18</sup>. O teste foi encerrado quando os pacientes estavam pedalando em seu nível de esforço máximo possível ou apresentavam critérios de término estabelecidos, como angina ou evidência eletrocardiográfica de isquemia<sup>17</sup>.

Utilizamos o equipamento *ULTIMA* para medidas ventilatórias, metabólicas, cardíacas e hemodinâmicas, equipamento fisiofluxo para débito cardíaco e espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) para avaliar a oxi-hemoglobina (OxyHb+Mb) e a desoxi-hemoglobina (DeoxyHb+Mb) cerebral, respiratória e periférica, os equipamentos foram ativados ao mesmo tempo de início do CC para evitar interferências durante a análise.

### ***Medidas ventilatórias, metabólicas, cardíacas e hemodinâmicas***

Durante o CC, os seguintes parâmetros foram medidos: 1) pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) (mmHg); 2)  $\dot{V}O_2$  pico (em ml/min e  $mlO_2.kg^{-1}.min^{-1}$ ); 3)  $\dot{V}CO_2$  (ml/min); 4)  $\dot{V}_E$  (ml/min); 5) Carga (watts); 6) frequência cardíaca (FC) em repouso e pico (bpm); 7) pico de saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>, %); 8) Borg dispneia e esforço de membros inferiores 0-10 e 9) Razão de trocas respiratória (RER). O  $\dot{V}O_2$  (em ml/min e  $mlO_2.kg^{-1}.min^{-1}$ ),  $\dot{V}CO_2$  (ml/min) e  $\dot{V}_E$  (ml/min) foram analisados os 20 segundos finais do teste. Amostras capilares foram coletadas da ponta do dedo para medições de lactato sanguíneo (mEq/l) em repouso e no pico do exercício (*Yellow Springs 2.700 STAT Plus, Yellow Springs Instruments, Ohio, EUA*).

O débito cardíaco (l/min) foi medido de forma não invasiva durante os testes usando um aparelho de cardiografia de impedância (PhysioFlow PF-05, Manatec Biomedical, França). Foram colocados cinco eletrodos, sendo três eletrodos de corrente e dois que detectam mudanças de tensão; a voltagem detectada é proporcional à impedância do tecido. Esta técnica tem alta reprodutibilidade e precisão quando comparada com técnicas invasivas de monitorização hemodinâmica<sup>19</sup>. Testamos a precisão da análise de débito cardíaco em um estudo anterior e observamos que o sistema era sensível para detectar pequenas alterações com precisão aceitável (dentro de <10% para todas as leituras)<sup>19</sup>. Analisamos os 12 pontos mais estáveis ao final do exercício.

### ***Ventilação não invasiva com pressão positiva***

A VNI foi aplicada por meio de dois níveis de pressão (Bilevel), por máscara facial bem ajustada (Astral 150, Resmed, Brasil), com pressão definida individualmente em visita preliminar para cada paciente. As pressões foram ajustadas na faixa de 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O para pressão inspiratória (PI) e 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O para pressão expiratória final positiva (PEEP). Binível fornece assistência ventilatória de pressões inspiratória (IPAP) e expiratória (EPAP) para reduzir o trabalho respiratório<sup>20</sup>.

A ventilação SHAM foi aplicada com IPAP (5 cmH<sub>2</sub>O) e EPAP (2 cmH<sub>2</sub>O). Antes de realizar o CC, um dos examinadores randomizou, em envelope opaco e lacrado, a ordem dos testes (SHAM e VNI). Este mesmo examinador era um fisioterapeuta treinado, não envolvido no estudo, e selecionou a estratégia ventilatória a ser aplicada inicialmente. Os outros dois avaliadores e o paciente desconheciam o modo ventilatório a ser aplicado<sup>8</sup>. Antes da coleta de dados, o sistema foi calibrado enquanto tomava os valores de massa corporal, pressão arterial e idade. A verificação da qualidade correta do sinal foi realizada visualizando o traçado do ECG. A **Figura 1** ilustra como o protocolo do nosso estudo foi adaptado com a análise de gases medida respiração a respiração em que a traquéia foi conectada ao pneumotacômetro.



**Figura 1.** Protocolo do nosso estudo adaptado com a análise gasosa medida respiração a respiração em que a traquéia foi conectada com o pneumotacômetro.

### *Espectroscopia de infravermelho próximo*

Durante o CC, foram realizados dados de espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) (*Oxyton, Artinis Medical Systems, Einsteinweg, Holanda*) amostrados a 250 Hz por meio de um sistema de aquisição de dados on-line *Oxysoft (Artinis Medical Systems, Holanda)*. A luz do transmissor e a fibra do receptor foram separadas por 40 mm, correspondendo a ~ 20 mm de profundidade de penetração. Este método permite a avaliação dinâmica das alterações relativas da concentração sanguínea de oxi-hemoglobina (OxyHb+Mb) e desoxi-hemoglobina (DeoxyHb+Mb)<sup>7</sup>.

As sondas foram fixadas com fita adesiva e posicionadas: 1) na face lateral da coxa - vasto lateral (12-14 cm acima da borda proximal da patela e 5 cm lateral à linha média da coxa); 2) no músculo intercostal externo (sobre o 7º espaço intercostal direito, linha axilar anterior) e 3) na região pré-frontal, aproximadamente 3 cm da linha média da testa, acima do supraorbitário (**Figura 2**). Antes de cada teste, as sondas NIRS musculares foram calibradas de acordo com as especificações do fabricante.

Os deltas das variáveis analisadas pelo NIRS nos músculos cerebral, periférico e respiratório foram calculados durante o CC, em segundos, divididos em deltas (20%, 40%, 60%, 80% e 100% do Tlim), subtraídos do valor obtido em repouso (60 s dos dados mais estáveis). Esta técnica foi validada durante o exercício em adultos, devido à permeabilidade da luz infravermelha próxima no tecido biológico<sup>21</sup>.

Utilizamos o filtro diferencial *pathlength factor* (DPF), pois a correção do DPF forma a distância média de propagação da luz detectada no vasto lateral, músculo intercostal externo e região

pré-frontal<sup>21</sup>. Os lasers no programa NIRS foram ativados em sequência por 20 ms em intervalos de 100 ms, enquanto o processamento do sinal produz valores de atenuação (corrigidos para qualquer luz de fundo)<sup>21</sup>.



**Figura 2.** Ilustração dos 3 probes do NIRS durante um exercício de alta intensidade. 1) na face lateral da coxa - vasto lateral (12-14 cm acima da borda proximal da patela e 5 cm lateral à linha média da coxa); 2) no músculo intercostal externo (sobre o 7º espaço intercostal direito, linha axilar anterior) e 3) na região pré-frontal, aproximadamente 3 cm da linha média da testa, acima do supraorbitário.

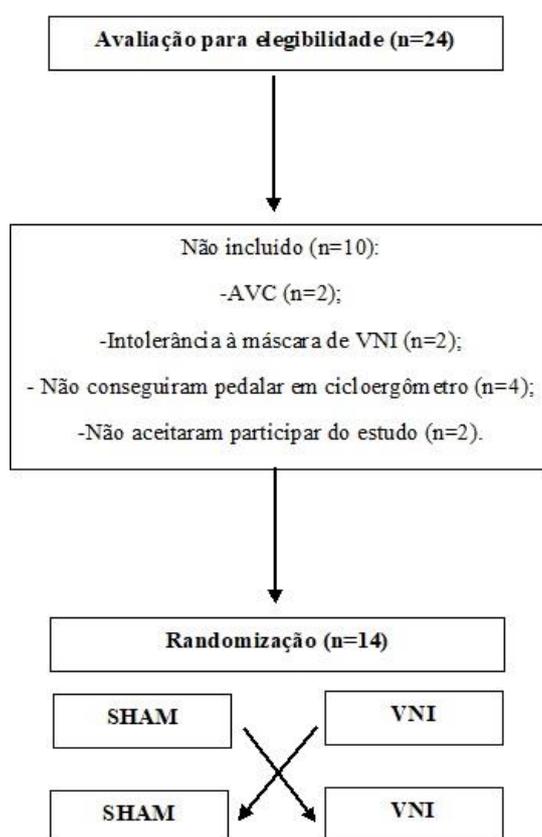
### **Análise estatística**

O número necessário de pacientes a serem avaliados ( $n=14$ , estudo cruzado) foi calculado considerando o Tlim do CC como desfecho principal<sup>11</sup>, assumindo um risco de  $\alpha$  de 5% e  $\beta$  de 20% com uma melhora esperada de 74 segundos entre VNI vs SHAM. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Os dados descritivos são listados como média, desvio padrão e porcentagem (%).

Para testar a hipótese do nosso estudo, aplicamos: 1) O teste t de Student para comparação de variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares/hemodinâmicas entre VNI vs SHAM; e 2) A análise two-way com comparações múltiplas, de acordo com a ventilação (VNI vs SHAM), efeito OxyHb+Mb e DeoxyHb+Mb (20%, 40%, 60%, 80% e 100%) para efeitos da oxigenação cerebral, respiratória e periférica. Todos os testes foram feitos no GraphPad Prism 7.0 (*GraphPad Software, Califórnia, EUA*) com significância estatística estabelecida em  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

24 pacientes foram inicialmente recrutados, sendo 10 excluídos. Portanto, 14 pacientes diagnosticados com DPOC-IC completaram todas as visitas e protocolos propostos para o presente estudo (**Figura 3**).



**Figura 3.** Fluxograma representando recrutamento e perda da amostra.

### *Características gerais*

Foram incluídos 14 pacientes do sexo masculino, idade  $70 \pm 7$  anos, FEVE  $41 \pm 9\%$ , nove tinham FEVE entre 40 e 50% e 5 abaixo de 40%, reduções esperadas em VEF<sub>1</sub>/CVF (L) e CI (%) foram encontradas, bem como aumentos de VR (%) e VR/CPT (%) devido à DPOC. Além disso, a gravidade da DPOC foi classificada em leve (7, 50%), moderada (5, 35%) e grave (2, 14%) e NYHA

I (5, 35%), II (6, 42%) e III (3, 22%) demonstrando um fenótipo de leve a moderado. As medicações utilizadas foram betabloqueadores 14 (100%), beta-agonistas 14 (100%), diuréticos 11 (79%) e corticoide inalatório 8 (54%).

***Efeito da VNI e SHAM como adjuvante do exercício de alta intensidade na resposta metabólica, ventilatória e cardiovascular/hemodinâmica***

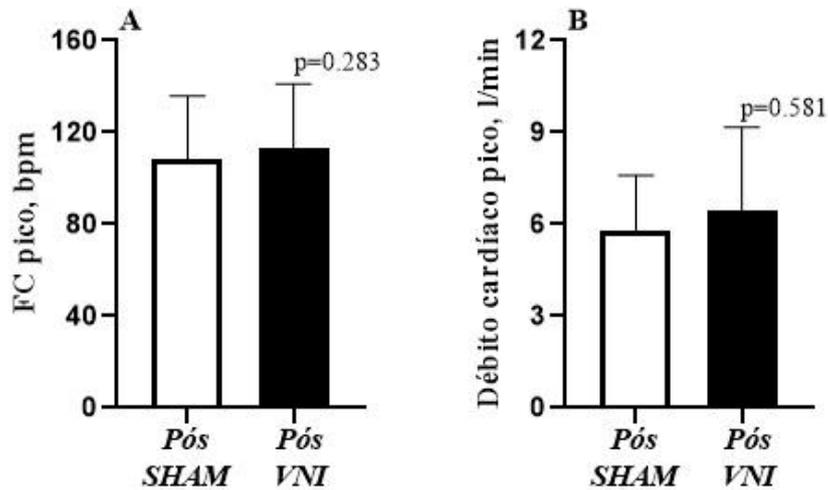
A VNI associada ao exercício de alta intensidade causou um aumento significativo no  $\dot{V}O_2$  (mL/min) pico,  $\dot{V}O_2$  (mL $O_2$ .kg $^{-1}$ .min $^{-1}$ ) pico,  $\dot{V}CO_2$  (mL/min) pico,  $\dot{V}_E$  (mL/min) pico, SpO $_2$  pico (%), e lactato/Tlim (mmol/s) quando comparado com a ventilação SHAM (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Efeitos da ventilação VNI e SHAM nas respostas metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares/hemodinâmicas no pico do exercício (N=14).

| <i>Variáveis</i>                                  | <i>VNI</i> | <i>SHAM</i> | <i>p</i> |
|---|------------|-------------|----------|
| IPAP, cmH $_2$ O                                  | 8.6±0.7    | 4.8±0.5     | <0.001   |
| EPAP, cmH $_2$ O                                  | 4.5±0.8    | 3.0±0       | <0.001   |
| Tlim, s   | 129±29     | 98±29       | 0.015    |
| Carga, W  | 44±17      | -           | -        |
| <b><i>Metabólica e ventilatória</i></b>           |            |             |          |
| $\dot{V}O_2$ , mL/min                             | 1278±581   | 903±573     | 0.016    |
| $\dot{V}O_2$ (mL $O_2$ .kg $^{-1}$ .min $^{-1}$ ) | 18±8       | 12±7        | 0.008    |
| $\dot{V}CO_2$ , mL/min                            | 1105±483   | 773±433     | 0.015    |
| $\dot{V}_E$ , mL/min                              | 33±11      | 24±12       | 0.009    |
| <b><i>Cardiovascular/hemodinâmica</i></b>         |            |             |          |
| FC, bpm   |            |             |          |
| Δ pico - repouso, bpm                             | 37±6       | 34±5        | 0.588    |
| Δ pico – 1' recuperação, bpm                      | 19±4       | 19±5        | 0.937    |
| SpO $_2$ pico, %                                  | 94.7±3.5   | 92.7±5.2    | 0.038    |
| PAS pico, mmHg                                    | 158±27     | 155±16      | 0.512    |
| PAD pico, mmHg                                    | 86±15      | 83±15       | 0.413    |
| Lactato sanguíneo                                 |            |             |          |
| Pico, mmol/l                                      | 3.3±1.0    | 3.2±1.0     | 0.734    |
| Tempo/lactato, s/mmol                             | 43±17      | 33±16       | 0.028    |
| Borg dispneia pico                                | 3 (1)      | 4 (1)       | 0.305    |
| Borg fadiga pico                                  | 3 (1)      | 4 (2)       | 0.335    |

Legenda: Pressão expiratória positiva nas vias aéreas (EPAP); Pressão inspiratória positiva nas vias aéreas (IPAP) Ventilação não invasiva por pressão positiva (VNI); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); insuficiência cardíaca (IC); saturação periférica de oxigênio (SpO $_2$ ); consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ); produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ); Ventilação ( $\dot{V}_E$ ); frequência cardíaca (FC); Teste T Student.

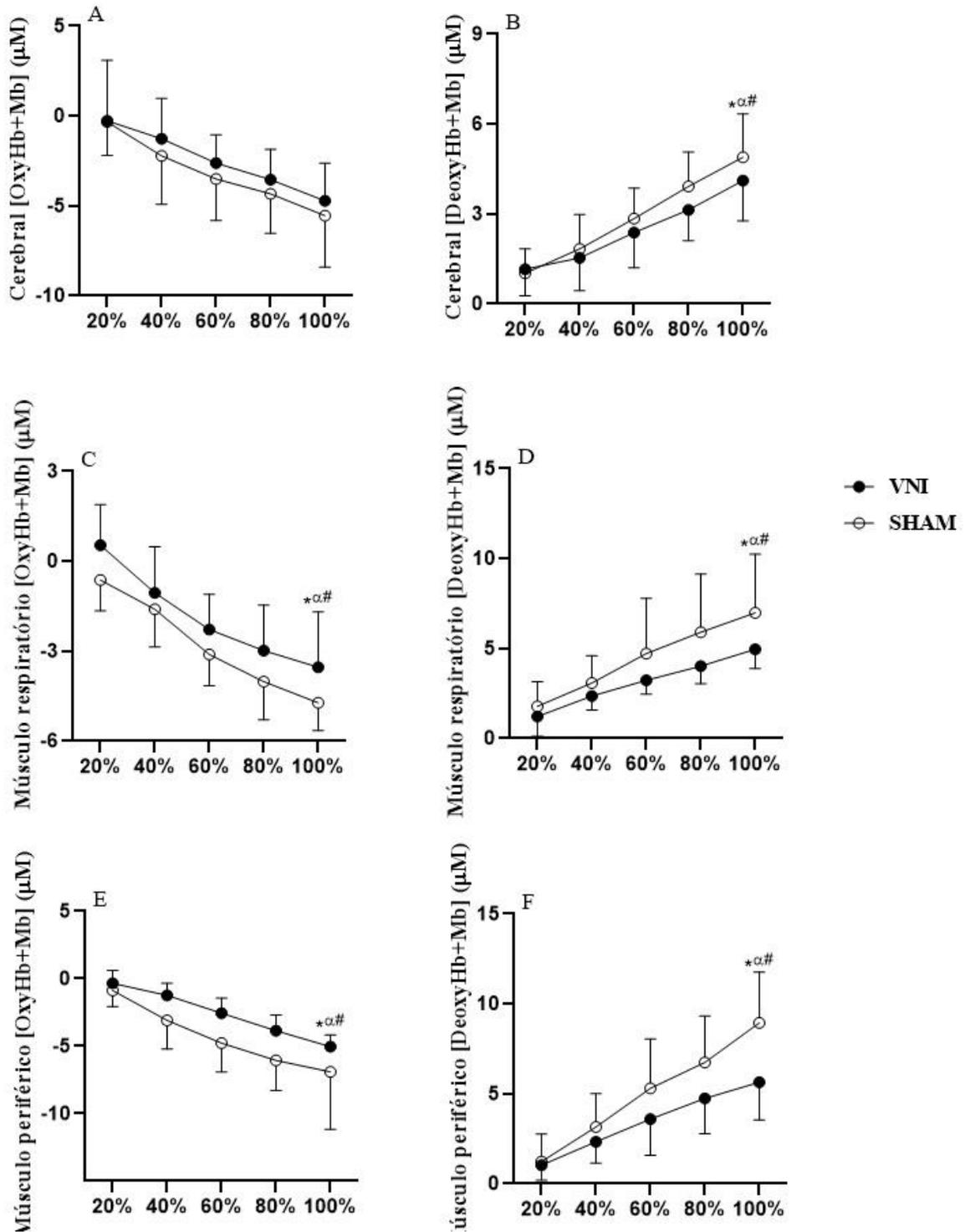
Não houve efeitos significativos da VNI nas respostas cardiovasculares em comparação com SHAM. Conforme mostrado na **Figura 4**, o débito cardíaco e a frequência cardíaca não diferiram entre as intervenções em Tlim.



**Figura 4.** Comparação entre FC e débito cardíaco durante SHAM e VNI. Frequência cardíaca (FC); Ventilação não invasiva (VNI); Teste T Student.

#### *Efeito da VNI e SHAM como adjuvante do exercício de alta intensidade na oxigenação muscular periférica, respiratória e Cox*

Em Cox, oxigenação dos músculos respiratórios e periféricos, a VNI proporcionou um incremento em OxyHb+Mb ( $p<0,05$ ) e uma melhora na resposta da desoxigenação DeoxyHb+Mb ( $p<0,05$ ) a partir da metade do teste (60%) quando comparada à ventilação SHAM, esses resultados corroboram o aumento do Tlim com a VNI (**Figura 5 e Tabela 2**).



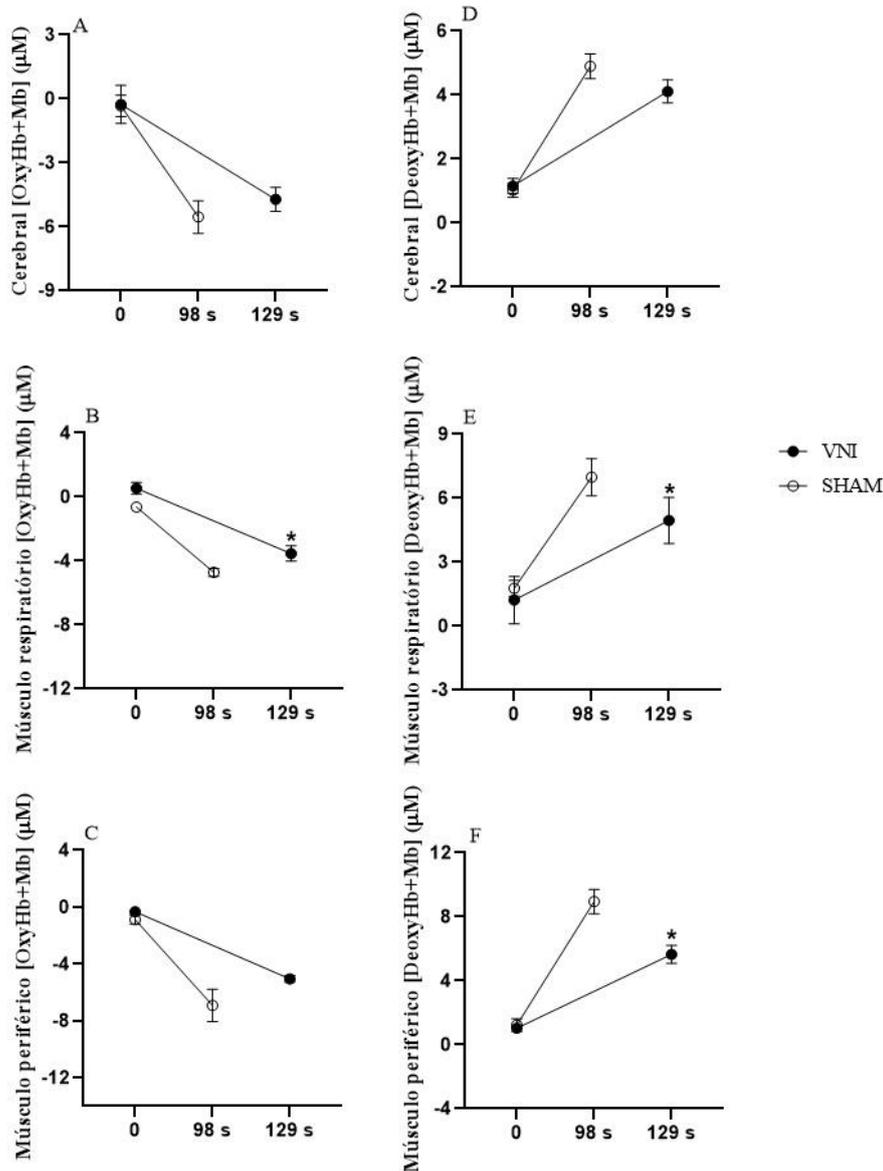
**Figura 5.** Análise comparativa dos efeitos da VNI (símbolos fechados) e ventilação SHAM (símbolos abertos) na oxigenação Cox, respiratória e periférica durante exercício de alta intensidade (N=14). Legenda: (A) ([OxyHb+Mb]); (B) ([OxyHb+Mb]) músculo periférico (músculo vasto lateral); (C) ([OxyHb+Mb]) músculo respiratório (músculo intercostal); (D) ([DeoxyHb+Mb]) Cox; (E) ([DeoxyHb+Mb]) músculo periférico (músculo vasto lateral direito); (F) ([DeoxyHb+Mb])músculo respiratório (músculo intercostal). \* $P < 0,05$  100% VNI vs 20%-40% VNI;  $\alpha$ 100% SHAM vs 60%-80% VNI; #100% VNI vs 100% SHAM. ANOVA two way com post hoc de Bonferroni.

**Tabela 2.** Valores de  $\Delta$ OxyHb+Mb e  $\Delta$ DeoxyHb+Mb cerebrais, respiratórios e periféricos durante exercício de alta intensidade em pacientes com DPOC-IC.

| Tempo de exercício              | VNI                          |                                | SHAM                         |                                |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                                 | $\Delta$ OxyHb+Mb ( $\mu$ M) | $\Delta$ DeoxyHb+Mb ( $\mu$ M) | $\Delta$ OxyHb+Mb ( $\mu$ M) | $\Delta$ DeoxyHb+Mb ( $\mu$ M) |
| <b>CEREBRAL</b>                 |                              |                                |                              |                                |
| 20%                             | -0.26±0.89                   | 1.15±0.23                      | -0.33±0.49                   | 1.02±0.21                      |
| 40%                             | -1.27±0.60                   | 1.53±0.29                      | -2.22±0.71                   | 1.83±0.30                      |
| 60%                             | -2.61±0.41                   | 2.38±0.31                      | -3.50±0.61                   | 2.84±0.27 <sup>a</sup>         |
| 80%                             | -3.55±0.45                   | 3.13±0.27                      | -4.33±0.58                   | 3.91±0.30 <sup>a</sup>         |
| 100%                            | -4.41±0.55                   | 4.11±0.35                      | -5.53±0.76                   | 4.89±0.38 <sup>#</sup>         |
| <b>MUSCULATURA RESPIRATÓRIA</b> |                              |                                |                              |                                |
| 20%                             | 0.53±0.36                    | 1.22±0.29                      | -0.62±0.27                   | 1.77±0.36                      |
| 40%                             | -1.05±0.41                   | 2.36±0.20                      | -1.60±0.33                   | 3.08±0.40                      |
| 60%                             | -2.27±0.31                   | 3.22±0.20                      | -3.10±0.28 <sup>a</sup>      | 4.72±0.82 <sup>a</sup>         |
| 80%                             | -2.97±0.40                   | 4.01±0.25                      | -4.01±0.34 <sup>a</sup>      | 5.90±0.86 <sup>a</sup>         |
| 100%                            | -3.53±0.49                   | 4.95±0.28                      | -4.71±0.24 <sup>#</sup>      | 6.98±0.87 <sup>#</sup>         |
| <b>MUSCULATURA PERIFÉRICA</b>   |                              |                                |                              |                                |
| 20%                             | -0.33±0.25                   | 1.03±0.22                      | -0.87±0.32                   | 1.22±0.41                      |
| 40%                             | -1.23±0.23                   | 2.32±0.31                      | -3.08±0.57                   | 3.15±0.49                      |
| 60%                             | -2.55±0.29                   | 3.59±0.53                      | -4.76±0.57 <sup>a</sup>      | 5.30±0.73 <sup>a</sup>         |
| 80%                             | -3.86±0.31                   | 4.74±0.52                      | -6.05±0.59 <sup>a</sup>      | 6.73±0.69 <sup>a</sup>         |
| 100%                            | -5.04±0.34                   | 5.64±0.56                      | -6.90±1.13 <sup>#</sup>      | 8.94±0.75 <sup>#</sup>         |

<sup>a</sup>100% SHAM vs 60%-80% VNI; <sup>#</sup>100% VNI vs 100% SHAM. Análise de variância bidirecional com post hoc de Bonferroni. Os deltas das variáveis analisadas pelo NIRS cerebral, músculos periféricos e respiratórios foram calculados durante o CC, em segundos, divididos em deltas (20%, 40%, 60%, 80% e 100% do Tlim), subtraídos do valor obtido em repouso (60 s dos dados mais estáveis).

A **Figura 6** ilustra a resposta de DeoxyHb+Mb e OxyHb+Mb em repouso (tempo 0) e Tlim (SHAM 98s e VNI 129s) em Cox, músculos respiratórios e periféricos. A VNI proporcionou uma desoxigenação reduzida dos músculos respiratórios e periféricos no pico do exercício quando comparada ao SHAM (**Figuras 6 E e 6 F**).



**Figura 6.** Uma análise comparativa em Cox, músculo periférico e músculo respiratório durante o repouso e Tlim (SHAM 98s e VNI 129s). \*P<0,05, ANOVA two way com post hoc de Bonferroni.

## DISCUSSÃO

Em particular, este é o primeiro estudo a investigar os efeitos da descarga muscular respiratória na oxigenação periférica e cerebral em pacientes diagnosticados com coexistência da DPOC e IC, um fenótipo de multimorbidade frequentemente observado na prática clínica.

Os principais resultados são resumidos a seguir: 1) melhora da tolerância ao exercício com VNI de dois níveis foi observada por uma melhora significativa no  $\dot{V}O_2$ ,  $SpO_2$ ,  $\dot{V}_E$  e lactato sanguíneo; 2) A descarga muscular respiratória durante o exercício com VNI resultou em melhora da oxigenação cerebral, ventilatória e periférica em pacientes com DPOC-IC.

Esses dados indicam que a descarga muscular respiratória por meio da VNI resultou em um redirecionamento do fluxo sanguíneo dos músculos respiratórios para os locomotores, com efeitos positivos no fornecimento de energia para este último grupo muscular durante o exercício.

### *Efeito da VNI nas variáveis metabólicas e ventilatórias*

Em nosso estudo, verificamos que a VNI proporcionou um aumento de  $6 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  no  $\dot{V}O_2$ ,  $9 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  no  $\dot{V}_E$  e 2% na  $SpO_2$  quando comparada à ventilação SHAM durante o exercício. Atualmente, uma diferença mínima detectável de  $1,02 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  para  $\dot{V}O_2$  indica uma intervenção bem-sucedida<sup>22</sup>, um limite bem superado no estudo atual que apoia o uso de VNI durante o exercício em pacientes com DPOC-IC. Acreditamos que os resultados do presente estudo podem ser explicados pelo seguinte: O aumento de 8-12  $\text{cmH}_2\text{O}$  em IPAP e 4-6  $\text{cmH}_2\text{O}$  em EPAP melhoraram a função cardíaca e o suprimento sanguíneo, ambos impactando favoravelmente o desempenho do exercício<sup>22</sup>.

O aumento da  $\dot{V}_E$  e  $SpO_2$  durante o exercício com VNI pode estar diretamente relacionado à melhora da ventilação e hemodinâmica pulmonar, melhora da relação ventilação-perfusão e melhor controle dos efeitos deletérios da hiperinsuflação dinâmica<sup>23-25</sup>. Consistente com esses resultados, demonstramos anteriormente que a VNI modula a vasodilatação mediada pelo fluxo e melhora o fluxo sanguíneo imediatamente após o exercício<sup>8</sup>.

### *Efeito da VNI na descarga muscular respiratória durante o exercício*

Em nosso estudo, verificamos que a VNI proporcionou descarga muscular respiratória, contribuindo para uma redistribuição da oferta de oxigênio da musculatura respiratória para a periférica (**Figura 4**). A VNI associou-se a uma diminuição da OxyHb+Mb dos músculos respiratórios e periféricos durante o exercício com consequente aumento da DeoxyHb+Mb. Esses

resultados indicam que o consumo de oxigênio muscular periférico é limitado pela oferta quando nenhum suporte ventilatório é administrado em pacientes com DPOC-IC.

Borghi-Silva et al.<sup>9</sup> demonstraram que a descarga respiratória, observada ao aplicar ventilação assistida proporcional, contrabalançava as possíveis reduções no  $\dot{V}O_2$  muscular com consequências positivas no  $\dot{V}O_2$  respiratório. Acreditamos que esse mecanismo se deva à redistribuição do fluxo sanguíneo do diafragma para os músculos periféricos, com consequências positivas na redução da fadiga nas pernas e maior tempo de exercício quando comparado à intervenção SHAM (**Tabela 1, figura 5 e 6**).

As melhorias na oxigenação dos tecidos (ou seja, menos extração de oxigênio, **Tabela 2**) após a VNI podem ser parcialmente atribuídas a melhorias na entrega de oxigênio cerebral, respiratório e cerebral e a maior oxigenação arterial (ou seja, SpO<sub>2</sub>). Alguns estudos já demonstraram uma redistribuição do fluxo sanguíneo da periferia para os músculos respiratórios durante o exercício de alta intensidade, denominado “roubo de fluxo”, em pacientes com DPOC ou IC<sup>7,11,26</sup>. Esse fenômeno está ligado a vários mecanismos, incluindo limitações ventilatórias que contribuem para um metaborreflexo induzido pela fadiga muscular respiratória. Esse mecanismo é ativado pelo aumento do fluxo vasoconstritor simpático, reduzindo a perfusão dos músculos apendiculares durante o exercício de alta intensidade.

Outros mecanismos potenciais de intolerância ao exercício em pacientes com doença cardiopulmonar têm sido explorados, incluindo o impacto negativo da hemodinâmica cardiovascular, déficit na oferta de oxigênio com consequências negativas na redistribuição de O<sub>2</sub> para o músculo durante o exercício sem qualquer dispositivo (ventilação não invasiva, suplementação de oxigênio) para facilitar a descarga muscular respiratória<sup>7,11,26</sup>. Assim, reforçamos a importância de futuros ensaios clínicos do impacto deste tipo de intervenção considerando os diferentes fenótipos dos pacientes para melhor compreender os mecanismos de melhoria da tolerância ao exercício, e melhor compreender a eficácia das diferentes abordagens ventilatórias não invasivas para aplicação clínica.

Encontramos uma melhora na Cox com a VNI, os pacientes tiveram maior extração de O<sub>2</sub> quando aplicada a ventilação SHAM, demonstrando que a VNI também proporcionou uma “restauração” na Cox. Pacientes com DPOC-IC apresentam redução da Cox em repouso e podem piorar durante o exercício. Essas anormalidades podem impedir que a Cox aumente durante o exercício, uma provável consequência dos efeitos deletérios combinados do comprometimento hemodinâmico sistêmico<sup>10</sup>.

### **Limitação do estudo**

Todos os pacientes tinham um diagnóstico de doença sobreposto (ou seja, DPOC e IC), no entanto, eles não eram semelhantes em termos de gravidade da doença respiratória e cardiovascular. Foram excluídos os pacientes que necessitavam de oxigenioterapia e apresentavam outras comorbidades associadas, que indicariam maior gravidade da doença. Portanto, a interpretação de nossos achados pode ser limitada a pacientes com DPOC-IC com gravidade leve da doença.

Além disso, é importante aplicar o mesmo protocolo de estudo em pacientes com IC e DPOC isoladamente. Outra limitação importante a ser considerada é a falta de aplicação do corante indocianina verde para avaliar a oxigenação cerebral. Outros estudos que avaliaram a oxigenação cerebral durante o exercício utilizando este método invasivo, no entanto, essas investigações foram aplicadas com apenas um número pequeno de pacientes<sup>27,28</sup>. Ausência da variável índice absoluto de saturação de oxigênio tecidual local (StiO<sub>2</sub> %) devido a problemas técnicos em nosso aparelho, que é comumente adotado como um índice de disponibilidade tecidual de oxigênio, refletindo o equilíbrio entre oferta e demanda muscular de oxigênio<sup>29</sup>.

### **Implicações clínicas**

Nossos resultados confirmam que a VNI pode ajudar a sustentar níveis mais altos de intensidade de treinamento físico, o que pode permitir que um programa de treinamento físico de curto prazo tenha efeitos positivos aprimorados na oxigenação muscular periférica e respiratória, respostas metabólicas e ventilatórias.

Portanto, os efeitos da VNI proporcionaram maior utilização de oxigênio na musculatura periférica durante o exercício, contribuindo diretamente para maior tolerabilidade ao exercício em pacientes com DPOC-IC.

### **CONCLUSÃO**

A VNI como adjuvante do exercício de alta intensidade alivia a musculatura respiratória, potencializando a oferta de oxigênio para a musculatura periférica, reduzindo a fadiga muscular e proporcionando maior tempo de exercício em pacientes com coexistência da DPOC e IC.

## REFERÊNCIAS

1. Gosker HR, Lencer NHMK, Franssen FME, et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003;123(5):1416–1424; doi: 10.1378/chest.123.5.1416.
2. Dumitru L, Iliescu A, Dinu H, et al. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? *Maedica* 2013;8(2):206–13.
3. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, et al. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: Implications for exercise (IN)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302(5):1050–1063; doi: 10.1152/ajpheart.00943.2011.
4. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63(10):910–915; doi: 10.1136/thx.2007.090167.
5. Sue DY. Excess ventilation during exercise and prognosis in chronic heart failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183(10):1302–1310; doi: 10.1164/rccm.201006-0965CI.
6. Charususin N, Dacha S, Gosselink R, et al. Respiratory muscle function and exercise limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018;12(1):67–79; doi: 10.1080/17476348.2018.1398084.
7. Goulart C da L, Arêas GPT, Caruso FR, et al. Effect of high-intensity exercise on cerebral, respiratory and peripheral muscle oxygenation of HF and COPD-HF patients. *Heart and Lung* 2020;000:1–8; doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.013.
8. da 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(July):106173; doi: 10.1016/j.rmed.2020.106173.
9. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63(10):910–915; doi: 10.1136/thx.2007.090167.
10. Oliveira MF, Alencar MC, Arbex F, et al. Effects of heart failure on cerebral blood flow in COPD: Rest and exercise. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2016;221:41–48; doi: 10.1016/j.resp.2015.10.005.
11. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(6):2465–2472; doi: 10.1152/ajpheart.91520.2007.
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):834–840; doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.02.005.
13. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53(5); doi: 10.1183/13993003.00164-2019.

14. Alberto C, Pereira DC, Sato T. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil \*. n.d.;33(August 2006):397–406.
15. Mitchell C, Rt R, Rahko PS, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults : Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018;1–64; doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
16. Goulart L, Batista P, Caruso FR, et al. The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Sci Rep* 2020;10:1–8; doi: 10.1038/s41598-020-61199-5.
17. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2013;128(8):873–934; doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
18. Chiappa GR, Borghi-silva A, Ferreira LF, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD : relationship to central cardiovascular dynamics. 2020;1341–1350; doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007.
19. Louvaris Z, Spetsioti S, Andrianopoulos V, et al. Cardiac output measurement during exercise in COPD: A comparison of dye dilution and impedance cardiography. *Clinical Respiratory Journal* 2019;13(4):222–231; doi: 10.1111/crj.13002.
20. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2008;102(8):1117–1123; doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.016.
21. Barroco AC, Sperandio PA, Reis M, et al. A practical approach to assess leg muscle oxygenation during ramp-incremental cycle ergometry in heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2017;50(12):1–7; doi: 10.1590/1414-431x20176327.
22. Carvalho L de A, Brandão DC, Campos SL, et al. Noninvasive Ventilation Before Maximum Exercise Test Increases Exercise Tolerance in Subjects With Heart Failure: A Crossover Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017;98(5):849–855; doi: 10.1016/j.apmr.2016.09.129.
23. Borghi-Silva A, Mendes RG, Toledo AC, et al. Adjuncts to physical training of patients with severe COPD: Oxygen or noninvasive ventilation? *Respiratory Care* 2010;55(7):885–894.
24. Puhan MA, Schünemann HJ, Frey M, et al. Value of supplemental interventions to enhance the effectiveness of physical exercise during respiratory rehabilitation in COPD patients. A systematic review. *Respiratory Research* 2004;5:1–11; doi: 10.1186/1465-9921-5-25.
25. van't Hul A, Gosselink R, Hollander P, et al. Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *European Respiratory Journal* 2006;27(1):65–72; doi: 10.1183/09031936.06.00036505.
26. Oliveira MF, Zelt JTJ, Jones JH, et al. Does impaired O<sub>2</sub> delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? *Frontiers in Physiology* 2015;6(JAN):1–8; doi: 10.3389/fphys.2014.00514.
27. Vogiatzis I, Louvaris Z, Habazettl H, et al. Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *Journal of Physiology* 2011;589(16):4027–4039; doi: 10.1113/jphysiol.2011.210880.

28. Vogiatzis I, Louvaris Z, Habazettl H, et al. Cerebral cortex oxygen delivery and exercise limitation in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2013;41(2):295–301; doi: 10.1183/09031936.00016312.
29. Grassi B, Quaresima V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective . *Journal of Biomedical Optics* 2016;21(9):091313; doi: 10.1117/1.jbo.21.9.091313.

***ESTUDO III******OSCILAÇÃO VENTILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS***

*Artigo publicado no periódico*

*European Journal Preventive Cardiology*

*Fator de impacto: 8.526*

Cássia da Luz Goulart, Piergiuseppe Agostoni, Elisabetta Salvioni, Leonard A.  
Kaminsky, Jon Myers, Ross Arena and Audrey Borghi-Silva

DOI: 10.1093/eurjpc/zwac116

## ABSTRACT

**Aim:** I) to evaluate the impact of exertional oscillatory ventilation (EOV) in patients with heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) during cardiopulmonary exercise testing (CPET) compared with patients without EOV (N-EOV); II) to identify the influence of EOV persistence (P-EOV) and EOV disappearance (D-EOV) during CPET on the outcomes of mortality and hospitalization in HFrEF patients; and III) to identify further predictors of mortality and hospitalization in patients with P-EOV.

**Methods and results:** 315 stable HFrEF patients underwent CPET and were followed for 35 months. We identified 202 patients N-EOV and 113 patients with EOV. Patients with EOV presented more symptoms (NYHA III: 35% vs. N-EOV 20%,  $p < 0.05$ ), worse cardiac function (LVEF:  $28 \pm 6$  vs. N-EOV  $39 \pm 1$ ,  $p < 0.05$ ), higher minute ventilation/carbon dioxide production ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope:  $41 \pm 11$  vs. N-EOV  $37 \pm 8$ ,  $p < 0.05$ ) and a higher rate of deaths (26% vs. N-EOV 6%,  $p < 0.05$ ) and hospitalization (29% vs. N-EOV 9%,  $p < 0.05$ ). P-EOV patients had more severe HFrEF (NYHA IV: 23% vs D-EOV: 9%,  $p < 0.05$ ), had worse cardiac function (LVEF:  $24 \pm 5$  vs. D-EOV:  $34 \pm 3$ ,  $p < 0.05$ ) and had lower peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ) ( $12.0 \pm 3.0$  vs D-EOV:  $13.3 \pm 3.0$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0.05$ ). Among P-EOV, other independent predictors of mortality were  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 36$  and  $\dot{V}O_2$  peak  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ; a  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 34$  was a significant predictor of hospitalization. Kaplan-Meier survival analysis showed that, HFrEF patients with P-EOV had a higher risk of mortality and higher risk of hospitalization ( $p < 0.05$ ) than patients with D-EOV and N-EOV.

**Conclusion:** In HFrEF patients, EOV persistence during exercise had a strong prognostic role. In P-EOV patients  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} \geq 36$  and  $\dot{V}O_2$  peak  $\leq 12$   $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , had a further additive negative prognostic role.

**Keywords:** Heart failure, exercise test, ventilatory oscillation, survival.

## RESUMO

**Objetivo:** I) avaliar o impacto da oscilatória ventilação durante o exercício (OVE) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr) durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em comparação com pacientes sem OVE (N-EOV); II) identificar a influência da OVE sustentada durante todo o exercício (P-OVE) ou da OVE somente em 60% do exercício (D-OVE) durante o TECP nos desfechos de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFEr; e III) identificar outros preditores de mortalidade e hospitalização em pacientes com P-EOV.

**Métodos e resultados:** 315 pacientes com ICFEr estável foram submetidos ao TECP e acompanhados por 35 meses. Identificamos 202 pacientes N-OVE e 113 pacientes com OVE. Pacientes com OVE apresentaram mais sintomas (NYHA III: 35% vs. N-OVE 20%,  $p < 0,05$ ), pior função cardíaca (FEVE:  $28 \pm 6$  vs. N-OVE  $39 \pm 1$ ,  $p < 0,05$ ), maior ventilação/produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope:  $41 \pm 11$  vs. N-OVE  $37 \pm 8$ ,  $p < 0,05$ ) e maior taxa de óbitos (26% vs. N-OVE 6%,  $p < 0,05$ ) e hospitalização (29% vs. N-OVE 9%,  $p < 0,05$ ). Os pacientes com P-OVE apresentaram ICFEr mais grave (NYHA IV: 23% vs D-OVE: 9%,  $p < 0,05$ ), pior função cardíaca (FEVE:  $24 \pm 5$  vs. D-OVE:  $34 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ) e apresentaram menor pico de consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) ( $12,0 \pm 3,0$  vs D-OVE:  $13,3 \pm 3,0$   $mlO_2.kg^{-1}.min^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ). Entre os P-OVE, outros preditores independentes de mortalidade foram  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 36$  e  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$   $mlO_2.kg^{-1}.min^{-1}$ ; um  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 34$  foi um preditor significativo de hospitalização. A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou que pacientes com ICFEr e P-OVE apresentaram maior risco de mortalidade e maior risco de hospitalização ( $p < 0,05$ ) do que pacientes com D-OVE e N-OVE.

**Conclusão:** Em pacientes com ICFEr, a persistência de OVE durante o exercício teve um forte papel prognóstico. Em pacientes com P-OVE,  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 36$  e  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$   $mlO_2.kg^{-1}.min^{-1}$ , foi identificado como um prognóstico negativo.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca, teste de esforço, oscilação ventilatória, sobrevivência.

## INTRODUÇÃO

A oscilação ventilatória durante o exercício (OVE) é caracterizada por uma flutuação cíclica da ventilação minuto ( $\dot{V}_E$ ), produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}_{CO_2}$ ), consumo de oxigênio ( $\dot{V}_{O_2}$ ), hiperativação simpática e pressão expiratória final para  $O_2$  e  $CO_2$ <sup>1</sup>. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr), a OVE ocorre em dois padrões: OVE sustentada durante todo o exercício (P-OVE) ou OVE somente em 60% do exercício (D-OVE)<sup>2,3</sup>.

As respostas ventilatórias ao exercício têm importante significado fisiológico<sup>4,5</sup> na compreensão da causa do aumento da probabilidade de morte nesses pacientes de alto risco<sup>6</sup>. Na ICFEr, todos os componentes do sistema de controle ventilatório estão alterados<sup>6</sup>, como tempo circulatório prolongado<sup>7</sup>, hiperatividade dos quimiorreceptores<sup>7</sup> e comprometimento do barorreflexo cardiopulmonar<sup>7</sup>, tornando esses pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de OVE.

A prevalência de OVE em pacientes com ICFEr durante o teste de exercício cardiopulmonar máximo (TECP) foi relatada entre 10% a 33%<sup>6</sup>; no entanto, uma maior prevalência foi relatada quando diferentes critérios de OVE são aplicados<sup>8</sup>. O OVE é considerado uma variável importante para prever mau prognóstico e, conseqüentemente, um guia valioso no manejo de pacientes com ICFEr<sup>8-10</sup>. Alguns estudos identificaram pontos de corte para identificar mortalidade por OVE em pacientes com ICFEr<sup>2,6,11</sup> entretanto, a avaliação do comportamento de diferentes fenótipos ventilatórios [por exemplo, P-OVE, D-OVE e sem OVE (N-OVE)] ainda não foram explorados. De fato, não se sabe se os pacientes com ICFEr com P-OVE têm características clínicas e respostas específicas durante TECP, ou características prognósticas diferentes em comparação com pacientes D-OVE ou N-OVE. Dadas essas lacunas na literatura, nossos objetivos foram: I) avaliar o impacto da OVE em pacientes com ICFEr durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em comparação com pacientes sem OVE (N-OVE); II) identificar a influência de P-OVE e D-OVE durante o TECP e sua associação com mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFEr; e III) identificar outros preditores de mortalidade e hospitalização em pacientes com P-OVE.

## MÉTODOS

### Design e pacientes

Este foi um estudo de coorte prospectivo com seguimento de 35 meses. A população do estudo foi composta por 315 pacientes com diagnóstico clínico e funcional de ICFEr, apresentando fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 40\%$ <sup>12</sup>. Os pacientes deram consentimento informado por escrito para

participar do protocolo de pesquisa que foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica Institucional (CEP 0844/06)<sup>13</sup>.

Antes de entrar no estudo, os pacientes deveriam estar clinicamente estáveis por pelo menos 3 meses e receber tratamento médico ideal, conforme definido pelo médico de referência. Os critérios de exclusão consistiram em 1) distúrbios musculoesqueléticos ou condições neurológicas que afetassem a capacidade de exercício; 2) piora do quadro clínico com necessidade de internação 3 meses antes do estudo; 3) diagnóstico de doença maligna; 4) infarto do miocárdio recente; ou 5) arritmias cardíacas complexas.

### **Procedimentos de estudo**

Cada paciente completou uma avaliação abrangente durante dois dias, consistindo no seguinte: 1) visita 1: avaliação clínica por um médico e fisioterapeuta, seguida de um ecocardiograma; e 2) visita 2: TECP.

Todas as avaliações foram realizadas aproximadamente no mesmo horário do dia, evitando diferentes respostas fisiológicas devido à influência do ciclo circadiano. Os pacientes foram instruídos a não consumir nenhum produto à base de cafeína e não realizar atividades extenuantes nas 24 horas anteriores às avaliações<sup>14</sup>.

### **Medidas**

#### **Ecocardiografia Doppler**

Os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma 2D usando um sistema iE33 (Philips, Andover, MA, EUA) com um transdutor de matriz de 2-5 MHz e software de imagem Doppler tecidual. A quantificação das câmaras cardíacas foi realizada de acordo com a American Society of Echocardiography<sup>15</sup>.

#### ***Teste de exercício cardiopulmonar***

O TECP limitado por sintomas foi realizado conforme descrito anteriormente<sup>16</sup>. O teste foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Corival Recumbent, Lode, Groningen, Netherlands) e a análise dos gases respiratórios foi medida respiração a respiração usando o sistema Oxycon Mobile (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, German) e um protocolo de rampa de carga incremental selecionado individualmente (geralmente 5 –10 W/min). O protocolo de exercício começou com 2 minutos iniciais de repouso, seguido do exercício sem carga por 1 minuto com um incremento subsequente de 5 a 10 watts por minuto (protocolo de rampa) e uma recuperação de 5 minutos. Os pacientes foram instruídos a pedalar na velocidade de 60 rotações por minuto e o incremento da carga (W) foi selecionado

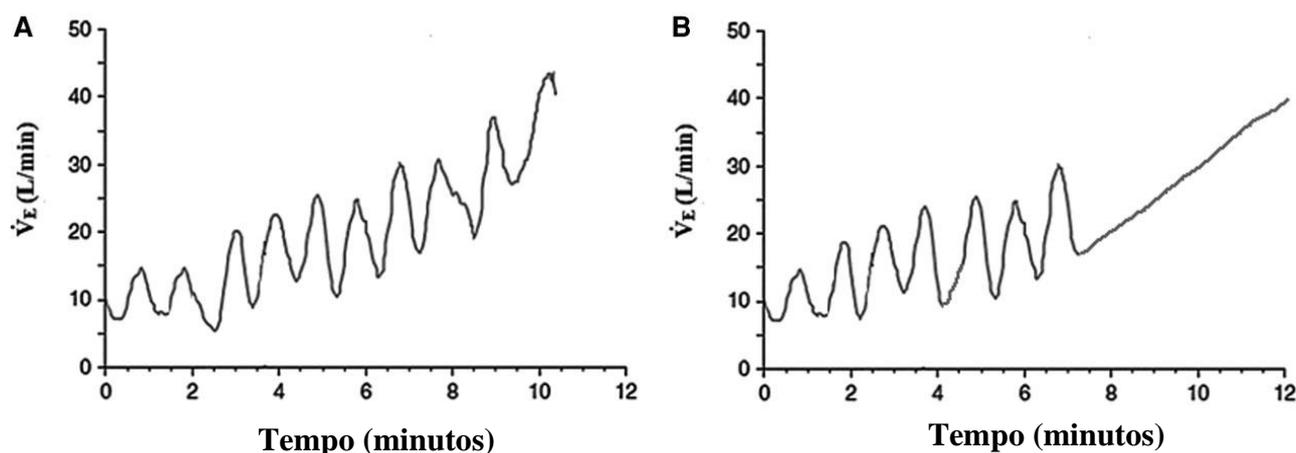
individualmente de acordo com a tolerância ao exercício relatada. O protocolo de teste foi selecionado individualmente com base nos sintomas de dispnéia relatados pelo paciente durante a atividade física<sup>18</sup>. Um eletrocardiograma (ECG) de doze derivações foi monitorado continuamente durante todo o teste (*WinCardio, Micromed, Brasília, Brasil*) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Sala e preparação do paciente para o teste de exercício cardiopulmonar.

O teste foi encerrado quando o paciente pedalava no nível máximo de esforço possível (exaustão física) ou apresentava um critério de término estabelecido, como angina, evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmias malignas (taquiarritmia ventricular, bigeminismo, bloqueio de ramo)<sup>16,19</sup>.

OVE foi definido como flutuações cíclicas no  $\dot{V}_E$  com duração >60% da duração do protocolo de exercício<sup>20</sup>. Estratificamos os pacientes como N-OVE (flutuações cíclicas no  $\dot{V}_E$  com duração <60% durante o exercício), D-OVE (flutuações cíclicas no  $\dot{V}_E$  com duração >60%, porém as oscilações desapareceram durante o exercício). Os pacientes com P-OVE tiveram OVE durante 60 a <100% da duração do exercício (**Figura 2**). Os seguintes dados também foram registrados: pico de consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ,  $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), ventilação minuto ( $\dot{V}_E$ , L/min), eficiência ventilatória ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope)<sup>21</sup> foi obtido por análise de regressão linear, pulso de  $O_2$  foi calculado usando o produto do pico de  $\dot{V}O_2$  e pico de frequência cardíaca (FC), Carga (W), potência circulatória (PC) foi calculada usando o produto de pico de  $\dot{V}O_2$  e pico da pressão arterial sistólica (PAS)<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Ilustração da oscilação ventilatória durante o exercício incremental. (A) OVE persistente durante todo o exercício (P-OVE) e (B) desaparecimento da OVE durante o final do exercício, que pode durar pelas fases iniciais e intermediária do exercício e desaparece pós 60% de todo o exercício. OVE pode ser diagnosticado como persistente (A) naqueles pacientes que tiveram OVE durante 60-100% da duração do exercício; e D-OVE (B): flutuações cíclicas em  $\dot{V}_E$  com duração de 60%, no entanto, as oscilações desapareceram ao final do exercício.

### Seguimento dos pacientes

Todos os pacientes foram acompanhados por 35 meses ou até o desfecho de óbito. O acompanhamento baseou-se em telefonemas para o paciente ou familiar após a primeira avaliação. Os desfechos foram mortalidade por todas as causas e hospitalização.

### Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Os dados são apresentados como média, desvio padrão e frequência. O teste t de Student paramétrico foi usado para comparar os grupos (N-OVE vs. OVE; e P-OVE vs. D-OVE). Para as variáveis categóricas foram aplicados os testes qui-quadrado (sexo, classe NYHA, medicamentos, hospitalização e óbito).

A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) avalia os pontos de corte para discriminar a precisão das variáveis do TECP na determinação do risco de mortalidade. O intervalo de confiança (IC) de 95% foi utilizado para determinar a capacidade preditiva das variáveis clínicas, sendo o limite inferior superior a 0,50. Posteriormente, foram identificados os pontos de corte das variáveis que obtiveram áreas significativas sob a curva ROC, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

A análise de Kaplan-Meier para definir desfecho de mortalidade e hospitalização ocorridas durante os 35 meses de acompanhamento. As curvas de mortalidade e hospitalização foram analisadas de acordo com o método de Kaplan-Meier para explorar o impacto de: 1) N-OVE, P-OVE e D-OVE; 2) conforme identificado na curva ROC  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 36$  para mortalidade e  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 34$  para hospitalização nos pacientes com ICFer com P-OVE; e 3) pico de  $\dot{V}O_2 \leq 11$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e  $\leq 12$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Esses

pontos de corte de 11 foi escolhido com base no trabalho de Sun et al.<sup>23</sup> e 12 foi usado devido o pico médio de  $\dot{V}O_2$  no nosso estudo. As diferenças entre as curvas foram avaliadas por meio do teste de log-rank. Todos os testes foram realizados com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos

## RESULTADOS

Avaliamos 315 pacientes com ICFEr e identificamos 202 (64%) pacientes N-OVE e 113 (36%) pacientes com OVE. Pacientes com OVE apresentaram sintomas mais graves de ICFEr (NYHA III e IV) ( $p < 0,05$ ), pior função cardíaca (FEVE) ( $p < 0,05$ ), maior  $\dot{V}_E$  peak, maior  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope e menor PC quando comparado aos pacientes N-OVE ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 1**). Os pacientes foram acompanhados por uma média de  $25 \pm 10$  meses. Pacientes com OVE tiveram taxas mais altas de morte e hospitalização do que pacientes com N-OVE ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Variáveis clínicas, medicamentosas e do TECP de pacientes com ICFEr com OVE e N-OVE.

| Variáveis  | N-OVE<br>(n=202) | OVE<br>(n=113) | Valor de P |
|--|------------------|----------------|------------|
| <b>Idade (anos)</b>  | 60±10            | 58±11          | 0.025      |
| <b>Sexo, n (%)</b>   |                  |                | 0.532      |
| Mulheres   | 49 (24)          | 31 (28)        |            |
| Homens   | 153 (75)         | 82 (73)        |            |
| <b>Peso (kg)</b>   | 80±16            | 83±18          | 0.517      |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 28±4             | 30±9           | 0.414      |
| <b>NYHA, n (%)</b>   |                  |                | <0.001     |
| I  | 84 (42)          | 20 (18)        |            |
| II   | 40 (20)          | 33 (29)        |            |
| III  | 52 (26)          | 40 (35)        |            |
| IV   | 26 (13)          | 20 (18)        |            |
| <b>FEVE (%)</b>  | 39±1             | 28±6           | <0.001     |
| <b>Medicamentos, n (%)</b>   |                  |                |            |
| Beta-bloqueador  | 189 (94)         | 104 (94)       | 0.497      |
| Corticóide   | 98 (49)          | 46 (41)        | 0.182      |
| Estatina   | 72 (36)          | 35 (31)        | 0.401      |
| Diurético  | 100 (49)         | 71 (63)        | 0.022      |
| <b>TECP</b>  |                  |                |            |
| $\dot{V}_E$ pico (L/min)   | 45.6±13.7        | 36.9±7.2       | <0.001     |
| $\dot{V}_{O_2}$ pico(mlO <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 13.3±3.6         | 12.6±3.2       | 0.065      |
| RER  | 1.10±0.1         | 1.09±0.1       | 0.436      |
| $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope   | 37±8             | 41±11          | <0.001     |
| PC (mmHg.mlO <sub>2</sub> .min <sup>-1</sup> )                               | 2046±728         | 1833±673       | 0.012      |
| Pulso de O <sub>2</sub><br>(bpm/mL/min)                                      | 8.9±3.4          | 9.4±2.9        | 0.136      |
| Carga pico (W)   | 78±34            | 60±23          | 0.010      |
| FC (bpm) peak  | 111±20           | 112±22         | 0.591      |
| <b>Óbitos, n (%)</b>   |                  |                |            |
| Sim  | 6 (3)            | 29 (26)        | 0.050      |
| <b>Hospitalização, n (%)</b>   |                  |                |            |
| Sim  | 18 (9)           | 33 (29)        | 0.012      |

Notas: Teste t Student. IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo;  $\dot{V}_E$ : Ventilação minuto;  $\dot{V}_{O_2}$ : consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória;  $\dot{V}_{CO_2}$ : produção de dióxido de carbono;  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope: relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; PC: potência circulatória; FC: frequência cardíaca.

Na nossa amostra 43 (38%) apresentaram D-OVE e 70 (62%) P-OVE. Os pacientes com P-OVE apresentaram sintomas de ICFEr mais graves (NYHA), apresentaram FEVE mais baixa, menor tempo de exercício e menor  $\dot{V}_{O_2}$  peak (mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) quando comparado aos pacientes com D-OVE (Tabela 2).

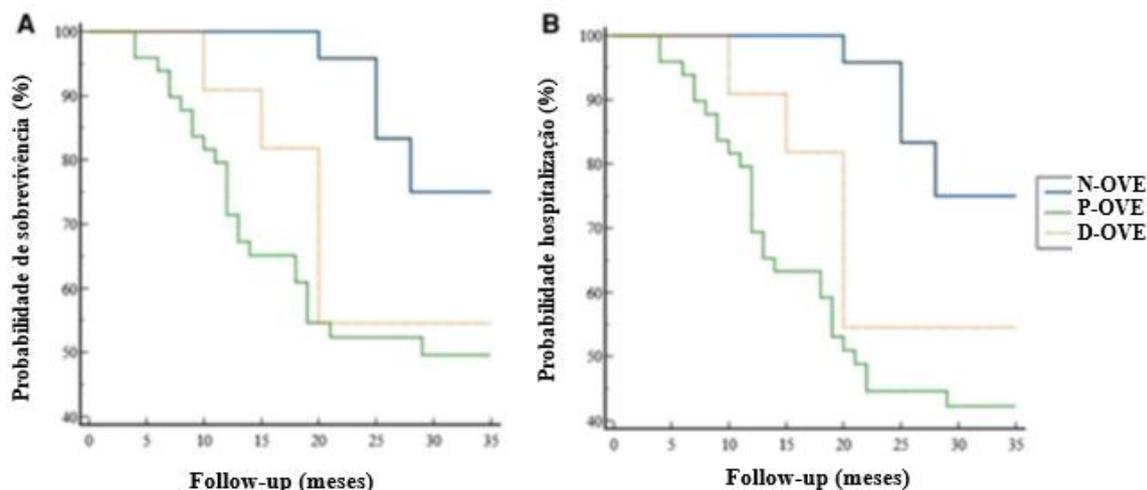
**Tabela 2.** Variáveis clínicas, medicamentosas e do TECP de pacientes ICFEr com OVE.

| Variáveis   | ICFEr (N=113)   |                 | Valor de P |
|---|-----------------|-----------------|------------|
|   | D-OVE<br>(n=43) | P-OVE<br>(n=70) |            |
| <b>Idade (anos)</b>   | 58±9            | 57±12           | 0.487      |
| <b>Sexo, n (%)</b>  |                 |                 | 0.224      |
| Mulheres  | 9 (21)          | 22 (31)         |            |
| Homens  | 34 (79)         | 48 (69)         |            |
| <b>Peso (kg)</b>  | 87±19           | 78±18           | 0.261      |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | 31±9            | 29±8            | 0.696      |
| <b>NYHA, n (%)</b>  |                 |                 | <0.001     |
| I   | 8 (19)          | 7 (10)          |            |
| II  | 17 (40)         | 25 (36)         |            |
| III   | 14 (32)         | 22 (31)         |            |
| IV  | 4 (9)           | 16 (23)         |            |
| <b>FEVE (%)</b>   | 34±3            | 24±5            | <0.001     |
| <b>Medicamentos, n (%)</b>  |                 |                 |            |
| Beta-bloqueador   | 38 (88)         | 66 (94)         | 0.259      |
| Corticóide  | 21 (49)         | 25 (36)         | 0.168      |
| Estatina  | 13 (30)         | 22 (31)         | 0.983      |
| Diurético   | 27 (63)         | 44 (63)         | 0.994      |
| <b>Etiologia ICFEr, n (%)</b>   |                 |                 | 0.201      |
| Isquemia  | 23 (53)         | 40 (57)         |            |
| Não-isquemia  | 20 (47)         | 30 (43)         |            |
| <b>TECP</b>   |                 |                 |            |
| $\dot{V}_E$ pico (L/min)  | 37.7±9.1        | 36.2±5.2        | 0.360      |
| $\dot{V}O_2$ pico(mlO <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 13.3±3.4        | 12.0±3.0        | 0.050      |
| RER   | 1.08±0.16       | 1.09±0.15       | 0.808      |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope   | 40±11           | 42±11           | 0.284      |
| PC (mmHg.mlO <sub>2</sub> .min <sup>-1</sup> )                            | 1979±652        | 1741±674        | 0.068      |
| Pulso de O <sub>2</sub> (bpm/mL/min)                                      | 9.7±2.9         | 9.0±2.9         | 0.220      |
| Carga pico (W)  | 52±23           | 65±22           | 0.216      |
| Tempo de exercício (minutes)  | 13±1            | 11±1            | 0.055      |
| FC (bpm) peak   | 113±23          | 112±22          | 0.772      |
| <b>Óbitos, n (%)</b>  |                 |                 |            |
| Sim   | 5 (12)          | 24 (34)         | 0.832      |
| <b>Hospitalização, n (%)</b>  |                 |                 |            |
| Sim   | 5 (12)          | 28 (40)         | 0.481      |

Notas: Teste t Student. IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo;  $\dot{V}_E$ : Ventilação minuto;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória;  $\dot{V}CO_2$ : produção de dióxido de carbono;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope: relação linear entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; PC: potência circulatória; FC: frequência cardíaca.

Ao aplicar a análise de Kaplan-Meier, descobrimos que pacientes com P-OVE apresentavam maior risco de mortalidade (**Figura 3A**; long rank p<0,05) e maior risco de hospitalização (**Figura 3B**; long rank p<0,05) do que pacientes com D-OVE e N-OVE, enquanto D-OVE teve um maior

risco de mortalidade e hospitalização em comparação com pacientes com N-OVE ( $p < 0.05$ ).



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidade e hospitalização de acordo com a presença de OVE, D-OVE e N-OVE em um período de 35 meses em pacientes com ICFer. Legenda: **1A** Probabilidade de sobrevivência, **1B** Probabilidade de hospitalização.

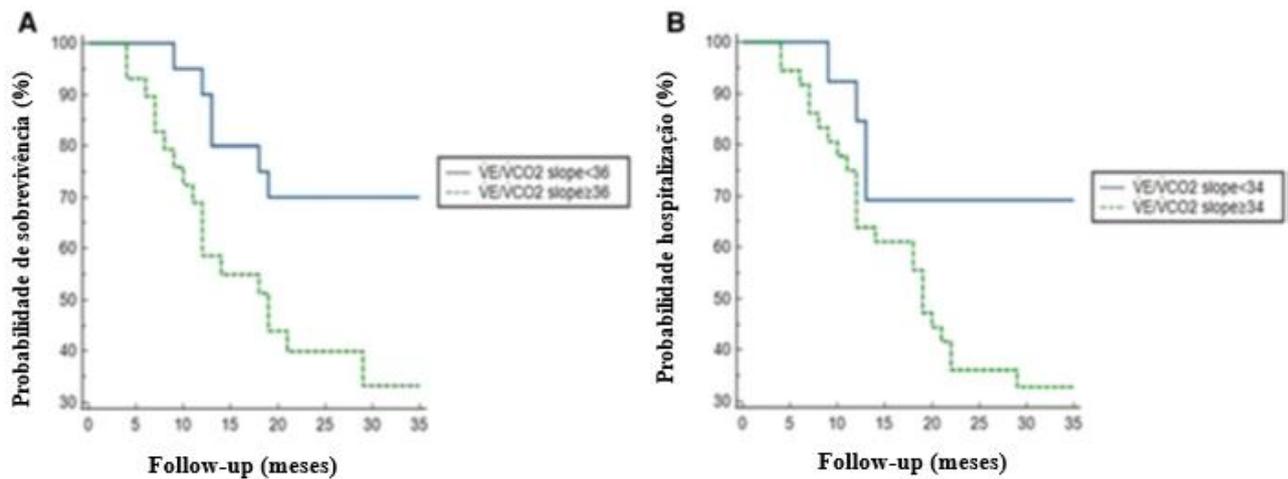
Para identificar possíveis preditores de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFer e P-OVE, avaliamos todas as variáveis do TECP e encontramos que o  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope apresentou maior sensibilidade e especificidade para identificar risco de mortalidade e hospitalização, com os seguintes pontos de corte  $\geq 36$  (mortalidade) e 34 (hospitalização) (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Valores de corte, sensibilidade e especificidade do  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope no TECP para hospitalização e mortalidade em pacientes com P-OVE.

| <i>Variáveis</i>                                     | <i>Ponto de corte</i> | <i>Sensibilidade</i> | <i>Especificidade</i> | <i>AUC [CI 95%]</i> | Valor P |
|--|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope para mortalidade    | $\geq 36$             | 80                   | 48                    | 0.71 [0.59-0.85]    | 0.010   |
| $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope para hospitalização | $\geq 34$             | 85                   | 57                    | 0.76 [0.63-0.90]    | 0.002   |

Notas:  $\dot{V}_E$ : Ventilação minuto;  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope: relação linear entre a ventilação minuto e a produção de dióxido de carbono; AUC: área sobre a curva.

Para avaliar a aplicabilidade dos pontos de corte relatados acima para pacientes com P-OVE (**Tabela 3**), avaliamos o risco de mortalidade e hospitalização usando curvas de Kaplan-Meier e descobrimos que pacientes com  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 36$  tiveram maior risco de mortalidade quando comparados a pacientes com  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $< 36$  (log rank  $p=0.01$ ) (**Figura 4 A**). Além disso, o mesmo ocorreu para hospitalização pacientes que apresentaram  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope  $\geq 34$  tiveram maior risco de hospitalização (log rank  $p=0.05$ ) (**Figure 4B**).



**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier para mortalidade e hospitalização conforme  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} \geq 36$  e  $\geq 34$ , em um período de 35 meses em pacientes com ICFEr com P-OVE.

Nos pacientes com ICFEr Sun et al.<sup>23</sup> sugeriu que um pico de  $\dot{V}O_2 \leq 11 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  foi um forte preditor de mortalidade. No presente estudo, o pico médio do  $\dot{V}O_2$  foi  $12 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  como um forte preditor de risco de mortalidade em pacientes com ICFEr com P-OVE ( $p=0.03$ ).

Por fim, para identificar possíveis preditores de mortalidade em pacientes com ICFEr com D-OVE, aplicamos a análise de Kaplan-Meier nas variáveis consideradas significativas, como, pico  $\dot{V}O_2$  e  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope. Entretanto, nenhum valor de  $\dot{V}O_2$  pico ou  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  slope foi capaz de identificar um risco significativamente maior entre os pacientes com D-OVE.

## DISCUSSÃO

Este estudo investigou a influência do OVE nas variáveis metabólicas, cardíacas e ventilatórias durante o TECP em pacientes com ICFEr com FEVE  $\leq 40\%$  acompanhados por 35 meses. Confirmamos que pacientes com ICFEr e OVE têm maior risco de mortalidade e hospitalização em comparação com N-OVE. Além disso, pacientes com OVE apresentam mais

sintomas de ICFEr, menor FEVE e maior  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope quando comparado a pacientes com N-OVE. Entre os pacientes com OVE, a presença de ineficiência ventilatória avaliada pelo  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope e  $\dot{V}O_2$  pico apresentam prognóstica negativa. Entre os pacientes com OVE, aqueles com P-OVE têm pior estado clínico, desempenho de exercício e prognóstico em comparação com pacientes com D-OVE.

OVE é mais frequentemente observada em pacientes com ICFEr grave e tem forte poder prognóstico<sup>1,24</sup>. Cornelis et al.<sup>25</sup> encontraram um risco quatro vezes maior de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com ICFEr com OVE em comparação com N-OVE. Da mesma forma, a presença de OVE caracterizou pacientes com ICFEr com alta mortalidade e desfechos de internação, menor FEVE e mais sintomas quando comparados a pacientes com N-OVE.

OVE é considerado um prejuízo no controle ventilatório<sup>26,27</sup> que leva a anormalidades ventilatórias devido ao aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos ou elevação da pressão de enchimento da FEVE e edema pulmonar intersticial com estimulação do receptor vago<sup>28</sup>. Alguns estudos destacam que a instabilidade respiratória tem sido associada a mau prognóstico na ICFEr<sup>6,11,29</sup>. Nesses pacientes, a OVE induz flutuações na frequência cardíaca e aumento da pressão arterial que estão associadas à ativação de respostas neuroendócrinas, hiperativação circulatória e estado de hiperatividade simpática crônica, que podem desencadear arritmias ventriculares letais<sup>6,11</sup>.

Dentre os principais resultados do presente estudo, pacientes com ICFEr e OVE apresentaram maior risco de mortalidade com um  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope  $\geq 36$  (**Tabela 3**) e maior risco de hospitalização quando o  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope foi  $\geq 34$  (**Tabela 3**). Assim, a presença de um alto  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope<sup>30</sup> em pacientes com OVE deve ser considerado um indicador de alto risco para eventos adversos<sup>26</sup>.

Outro achado importante foi que o P-OVE em comparação com o D-OVE apresenta diferentes graus de risco prognóstico. Pacientes com P-OVE têm maior risco de mortalidade, maior taxa de hospitalização com pior função cardíaca e maior  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope. Conseqüentemente, esses pacientes podem ser definidos como de alto risco para eventos adversos e provavelmente manifestando maiores graus de fisiopatologia e pior estado funcional. Não se sabe, no entanto, se D-OVE pode evoluir para P-OVE ou vice-versa.

A principal implicação clínica do nosso estudo é que os profissionais de saúde, ao aplicar um teste de exercício cardiopulmonar máximo, devem avaliar a presença ou ausência de OVE, e destacar se o valor de  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  é maior que  $\geq 36$  e o  $\dot{V}O_2$  pico  $\leq 12$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, pois isso afetará diretamente o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, pacientes com IC com OVE diagnosticados no TECP devem ser encaminhados para programas de reabilitação cardiorrespiratória

com o objetivo de melhorar a função cardiovascular, metabólica e respiratória, proporcionando maior sobrevida a esses pacientes.

O presente estudo tem várias limitações que devem ser reconhecidas. Primeiro, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno e todos os indivíduos vieram de um único centro. O papel das mudanças terapêuticas durante o acompanhamento não foi analisado, uma vez que as avaliações foram feitas por telefonemas aos pacientes. Finalmente, embora os pacientes estivessem otimizados com os medicamentos no momento do TECP, no presente estudo não foi possível avaliá-los por meio de análises bioquímicas, como BNP plasmático e NT-proBNP ou outros marcadores pró-inflamatórios, que são frequentemente considerados na avaliação da gravidade e prognóstico da insuficiência cardíaca.

Em conclusão, a principal implicação clínica do nosso estudo é que a análise dos dados do TECP deve incluir a presença ou ausência de OVE e sua duração durante o exercício. Deve ser analisado a associação da OVE com um  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  maior que  $\geq 36$  e/ou  $\dot{V}O_2$  pico de  $\leq 12$  mlO<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, pois todos esses elementos afetarão diretamente o prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca.

## REFERÊNCIAS

1. Agostoni P, Salvioni E. Exertional Periodic Breathing in Heart Failure: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Chest Med* 2019;40(2):449–457; doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.016.
2. Agostoni P, Emdin M, De Martino F, et al. Roles of periodic breathing and isocapnic buffering period during exercise in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(2\_suppl):19–26; doi: 10.1177/2047487320952029.
3. Schmid JP, Apostolo A, Antonioli L, et al. Influence of exertional oscillatory ventilation on exercise performance in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2008;15(6):688–692; doi: 10.1097/HJR.0b013e32830fdfdb.
4. Reis MS, Nasser I, Barroco A, et al. Ventilatory and Near-Infrared Spectroscopy Responses Similarly Determine Anaerobic Threshold in Patients With Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40(2):E18–E21; doi: 10.1097/HCR.0000000000000462.
5. Borghi-Silva A, Labate V, Arena R, et al. Exercise ventilatory power in heart failure patients: Functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1348–1349; doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.268.
6. Corraà U, Giordano A, Mezzani A, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: Clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002;121(5):1572–1580; doi: 10.1378/chest.121.5.1572.
7. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 1997;18(3):480–486; doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015269.
8. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise Oscillatory Ventilation May Predict Sudden Cardiac Death in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(4):299–308; doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.042.
9. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, et al. Exercise ventilation inefficiency and cardiovascular mortality in heart failure: The critical independent prognostic value of the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure. *Eur Heart J* 2005;26(5):472–480; doi: 10.1093/eurheartj/ehi060.
10. Rovai S, Corrà U, Piepoli M, et al. Exercise oscillatory ventilation and prognosis in heart failure patients with reduced and mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21(12):1586–1595; doi: 10.1002/ejhf.1595.
11. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HFG, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2175–2181; doi: 10.1016/S0735-1097(03)00460-1.
12. Lainscak M, Spoletini I, Coats A. Definition and Classification of Heart Failure. *International Cardiovascular Forum Journal* 2017;10:3–7; doi: 10.17987/icfj.v10i0.419.
13. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrasosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008;63(10):910–915; doi: 10.1136/thx.2007.090167.
14. da 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(July):106173; doi: 10.1016/j.rmed.2020.106173.

15. Mitchell C, Rt R, Rahko PS, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults : Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018;1–64; doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
16. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2013;128(8):873–934; doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
17. Borghi-Silva A, Goulart C da L, Carrascosa CR, et al. Proportional Assist Ventilation Improves Leg Muscle Reoxygenation After Exercise in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Physiol* 2021;12(June):1–9; doi: 10.3389/fphys.2021.685274.
18. Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. *European Respiratory Journal* 1999;14(6):1304–1313; doi: 10.1183/09031936.99.14613049.
19. Mezzani A. Cardiopulmonary exercise testing: Basics of methodology and measurements. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:S3–S11; doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-997FR.
20. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, et al. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: Prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J* 2008;29(22):2751–2759; doi: 10.1093/eurheartj/ehn437.
21. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2003;10(6):463–468; doi: 10.1097/01.hjr.0000102817.74402.5b.
22. Hulkkonen J, Aatola H, Pälve K, et al. Determinants of exercise peak arterial blood pressure, circulatory power, and exercise cardiac power in a population based sample of Finnish male and female aged 30 to 47 years: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:1–8; doi: 10.1186/1471-2261-14-35.
23. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, et al. Oscillatory Breathing and Exercise Gas Exchange Abnormalities Prognosticate Early Mortality and Morbidity in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1814–1823; doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.075.
24. Agostoni P, Corrà U, Emdin M. Periodic breathing during incremental exercise. *Ann Am Thorac Soc*; 2017;14(Supplement\_1):S116–S122.
25. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation — A systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;182:476–486.
26. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006;113:44–50.
27. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JGF, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:451–456.
28. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: An unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* 2007;153:859–867.

29. Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Rovai S et al. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020;7:371–380.

30. Lin YS, Huang HY, Lin WH, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Major Cardiac Events in Patients with End- Stage Heart Failure. *Transplant Proc* 2016;48:956–958.

## **CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS DESTA TESE**

Além dos 3 estudos citados publicados, publicamos outros estudos com pacientes DPOC-IC, na linha de pesquisa deste projeto de doutorado, sendo eles:

*O efeito da adição da ventilação não invasiva ao exercício de alta intensidade na oxigenação muscular periférica e respiratória*, Cássia da Luz Goulart, Flávia Rossi Caruso, Adriana S Garcia de Araújo, Sílvia Cristina Garcia de Moura, Aparecida Maria Catai, Polliana Batista dos Santos, Érika Z Kabbach, Ross Arena, Renata Gonçalves Mendes and Audrey Borghi-Silva, *Respiratory Care* March 2023, 68 (3) 320-329; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.10315>, fator de impacto: 2.339. Neste estudo avaliamos 12 pacientes com VNI, ventilação SHAM e sem ventilação, onde encontramos que a VNI como adjunta ao exercício de alta intensidade pode aliviar agudamente a musculatura respiratória com melhor redistribuição do fluxo sanguíneo disponível e modular beneficemente a função endotelial. Esses resultados podem influenciar a abordagem da reabilitação cardiopulmonar em pacientes com DPOC-IC coexistente.

*Valor prognóstico de variáveis-chave do teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com DPOC: seguimento de 42 meses*, Cássia da Luz Goulart, Murilo Rezende Oliveira, Francisco Albuquerque Sendín, Renata Gonçalves Mendes, Ross Arena, Audrey Borghi-Silva. *Respir Med.* 2022 Jun;197:106856. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106856, fator de impacto: 4.582. Neste estudo, exploramos uma subpopulação de 126 pacientes com DPOC, objeto de investigação do projeto temático sob coordenação da Profa Audrey Borghi Silva. Identificamos que marcadores amplamente utilizados de ineficiência ventilatória e capacidade de exercício foram as únicas variáveis do TECP a serem preditores independentes de mortalidade. Houve aumento acentuado do risco de mortalidade em pacientes com inclinação  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} \geq 30$ ,  $\dot{V}_E$  pico  $\leq 25,7$  L/min e  $\dot{V}_{O_2}$  pico  $\leq 13,8$  mL $\cdot$ kg $^{-1}$ ·min $^{-1}$ . Além disso, abordagens terapêuticas, como a reabilitação cardiopulmonar, podem considerar o foco na melhora desses marcadores metabólicos e ventilatórios como um indicador de melhora clínica e prognóstico em pacientes com DPOC.

*Efeito do exercício de alta intensidade na oxigenação cerebral, respiratória e periférica de pacientes com IC e DPOC-IC*. Cássia da Luz Goulart, Guilherme Peixoto Tinoco Arêas, Flávia Rossi Caruso, Adriana S Garcia Araújo, Sílvia Cristina Garcia de Moura, Aparecida Maria Catai, Thomas Beltrame, Luiz Carlos de Carvalho Junior, Polliana Batista Dos Santos, Meliza Goi Roscani, Renata Gonçalves Mendes, Ross Arena, Audrey Borghi-Silva. *Heart Lung.* 2021 Jan-Feb;50(1):113-120. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.013, fator de impacto: 3.149. No presente estudo, contrastamos dois grupos de pacientes, um com IC isolada, comparando com o grupo de pacientes com coexistência da DPOC-IC, em que destacamos que a coexistência de DPOC em pacientes com IC produz efeitos

negativos sobre a Cox, maior desoxigenação da musculatura respiratória e periférica e maior dispnéia, o que pode ajudar a explicar o aumento da intolerância ao exercício nesse fenótipo de multimorbidade.

Portanto, as investigações realizadas podem trazer importantes contribuições no esclarecimento do impacto da sobreposição da IC e DPOC nas respostas ao exercício, bem como na importância da utilização da VNI durante o exercício de alta intensidade nessa população. Certamente, todas as investigações foram muito importantes para minha formação acadêmica e de pesquisa, contribuindo com o conhecimento no arsenal metodológico de ponta, e que trará um diferencial como futura pesquisadora. Aliada a bolsa BEPE, foi um período importante a participação no Instituto Monzino, junto ao prof. Dr. Piurguisepe Agostoni, onde pudemos também realizar um estagio que permitiu experiências que trarão grande diferencial na minha formação.

**APÊNDICE****FICHA DE AVALIAÇÃO**

Data da avaliação inicial: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Avaliadores:

**DADOS PESSOAIS**

Nome:

Endereço:

Cidade:

Telefone: ( ) \_\_\_\_\_ Celular: ( ) \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

**HMA****e****HP:** \_\_\_\_\_

Encaminhada

por: \_\_\_\_\_

Ortopneia: ( ) Sim ( ) Não                      Sibilancia: ( ) Sim ( ) Não                      DPN( ) Sim ( )  
Não

Dor Angionosa( ) Sim ( ) Não      Palpitações( ) Sim ( ) Não

Edema MMII ( ) Sim ( ) Não      Perda de Peso ( ) Sim ( ) Não

**Escala de dispneia – ( ) Não tem dispneia**

a) MRC modificado

- ( ) 0- Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos
- ( ) 1- Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira
- ( ) 2- Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade.
- ( ) 3- Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos
- ( ) 4- Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir

b) NYHA

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

**Tabagismo:** ( ) Sim ( ) NUNCA FUMOU

Atual ( ) Progresso ( )

Anos/ Maços: \_\_\_\_\_

Parou há quanto tempo: \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ anos

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

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

*Frequência* \_\_\_\_\_ x/semana

**Pratica atividade física:** Sim ( ) Não ( )

*Se sim:* Qual: \_\_\_\_\_ Tem orientação médica: \_\_\_\_\_

Frequência \_\_\_\_\_ x/semana

Quantas horas por dia: \_\_\_\_\_

Nível: Leve ( ) Moderada ( ) Intensa ( ) Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES PESSOAIS

( ) Asma na infância ( ) HAS ( ) obesidade ( ) desnutrição ( )  
DM

( ) osteoporose ( ) depressão ( ) Dislipidemia ( ) Anemia ( )  
DoençaTiroidiana

( ) Dça Aterosclerótica extracardiaca ( ) Sedentarismo ( ) TVP ( ) SAOS

( ) ICO ( ) AVC ( ) Estresse ( )  
Etilismo

( ) TEP ( ) Sequela de turberculose ( )  
Bronquiectasias

( ) câncer (qual?)

---

Você sente dor no peito quando realiza esforço físico? ( )Sim ( )Não

Você consegue caminhar uns 6 a 8 quarteirões sem ter que parar para descansar? ( )Sim ( )Não

Você consegue subir uma ladeira sem dificuldade? ( )Sim ( )Não

Algum médico alguma vez já lhe disse que você não pode praticar atividade física? ( )Sim ( )Não

### Medicações em uso:

a)Respiratórios:

( ) SABA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_

- ( ) SAMA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) SABA + SAMA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) LABA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) LAMA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) CI QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) LABA + CI QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) Xantina QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) Inibidor de PD4 QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) Outros

b) Cardiovascular/ Doses:

- ( ) IECA/ATII QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) BBLOQ QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) BCCa QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) Inibidor ALDOSTERNA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) AMIODARONA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) NITRATO QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) DIURETICO DE ALÇA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) DIURETICO TIAZIDICO QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) ESTATINA QUAL:\_\_\_\_\_ DOSE DIARIA:\_\_\_\_\_
- ( ) DIGITAL\_\_\_\_\_ QUAL:\_\_\_\_\_
- ( )Outros \_

## TESTE DE EXERCÍCIO CARDIORRESPIRATÓRIO – CARGA CONSTANTE

Data da avaliação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_      Avaliadores: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ kg \_\_\_\_ lib. Altura: \_\_\_\_ cm \_\_\_\_ pol.

Grupo:  Sham     VNI     sem VNI

Teste 1 VNI:     Teste 2 VNI:

**Ajustes REPOUSO:** IPAP: \_\_\_\_\_ EPAP: \_\_\_\_\_

**Ajustes Exercício:** IPAP: \_\_\_\_\_ EPAP: \_\_\_\_\_

Carga TECP:    W Carga CC (80%):    W

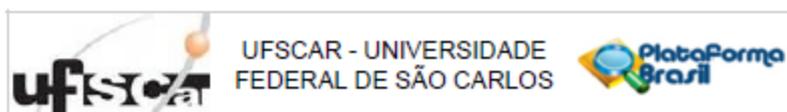
**A: Repouso; B: Exercício; C: Rec Passiva;**

### PROTOCOLO

| TEMPO              | FC | SpO <sub>2</sub> | PA | BORG     |      | Lactato |
|--------------------|----|------------------|----|----------|------|---------|
|                    |    |                  |    | Dispneia | MMII |         |
| Repouso<br>(5 min) |    |                  |    |          |      | -       |
| 1º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 2º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 3º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 4º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 5º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 6º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 7º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 8º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 9º min             |    |                  |    |          |      |         |
| 10º min            |    |                  |    |          |      |         |
| Recuperação        |    |                  |    |          |      |         |

**OBS:** \_\_\_\_\_

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



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Audrey Borghi Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 91086318.7.1001.5504

**Instituição Proponente:** Departamento de Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.735.630

**Apresentação do Projeto:**

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

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



Continuação do Parecer: 2.735.630

contrastar os determinantes do teste cardiopulmonar (consumo de oxigênio, pressões expiratórias finais de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, os índices de eficiência ventilatória e circulatória, a presença de oscilação ventilatória, o pulso de oxigênio e a frequência cardíaca de recuperação) na DPOC+ICC estável bem como o seu poder prognóstico em uma população de pacientes de 4 centros de pesquisa (EUA, Canada, Brasil e Itália). Fase 3: Avaliar os efeitos agudos nas trocas gasosas, nas respostas mecânico-ventilatórias, cardiocirculatórias, na oxigenação muscular e cerebral e na tolerância ao exercício durante uso do bível em pacientes estáveis com coexistência de ICC e DPOC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto com relevância para a área de pesquisa.

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

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

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

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

Projeto adequado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 2.735.630

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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 26 de Junho de 2018

Assinado por:  
Priscilla Hortense  
(Coordenador)

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